

THÈSE

PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

POUR OBTENIR LE
GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR
JEAN-PAUL BERTHELOT
INGÉNIEUR E.N.S.I.C.

**RÉARRANGEMENTS DANS L'ACIDE
FLUORHYDRIQUE**

Soutenue le 28 Mai 1970, devant la Commission d'Examen :

MM. J. NEEL	<i>Président</i>
B. CASTRO	} <i>Examineurs.</i>
J. LEVISALLES	
J.-C. JACQUESY	
J. VILLE	

THÈSE

PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

POUR OBTENIR LE
GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR
JEAN-PAUL BERTHELOT
INGÉNIEUR E.N.S.I.C.

RÉARRANGEMENTS DANS L'ACIDE FLUORHYDRIQUE

Soutenue le 28 Mai 1970, devant la Commission d'Examen :

MM. J. NEEL	<i>Président.</i>
B. CASTRO	} <i>Examineurs.</i>
J. LEVISALLES	
J-C. JACQUESY	
J. VILLE	

THÈSE

PRÉSENTÉE
À LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Pour obtenir le
GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES MATHÉMATIQUES

PAR
M. L. L. L. L.
NANCY 1911

REARRANGEMENTS DANS L'ACIDE FLUORHYDRIQUE



Reçu le 12 Mars 1911. Bibliothèque de l'Université de Leiden.

Reçu le 12 Mars 1911.	1911
12/10/11	12/10/11
12/10/11	12/10/11
12/10/11	12/10/11
12/10/11	12/10/11

ANNEE SCOLAIRE 1969/1970

DOYEN: M. AUBRY

ASSESEUR: M. GAY

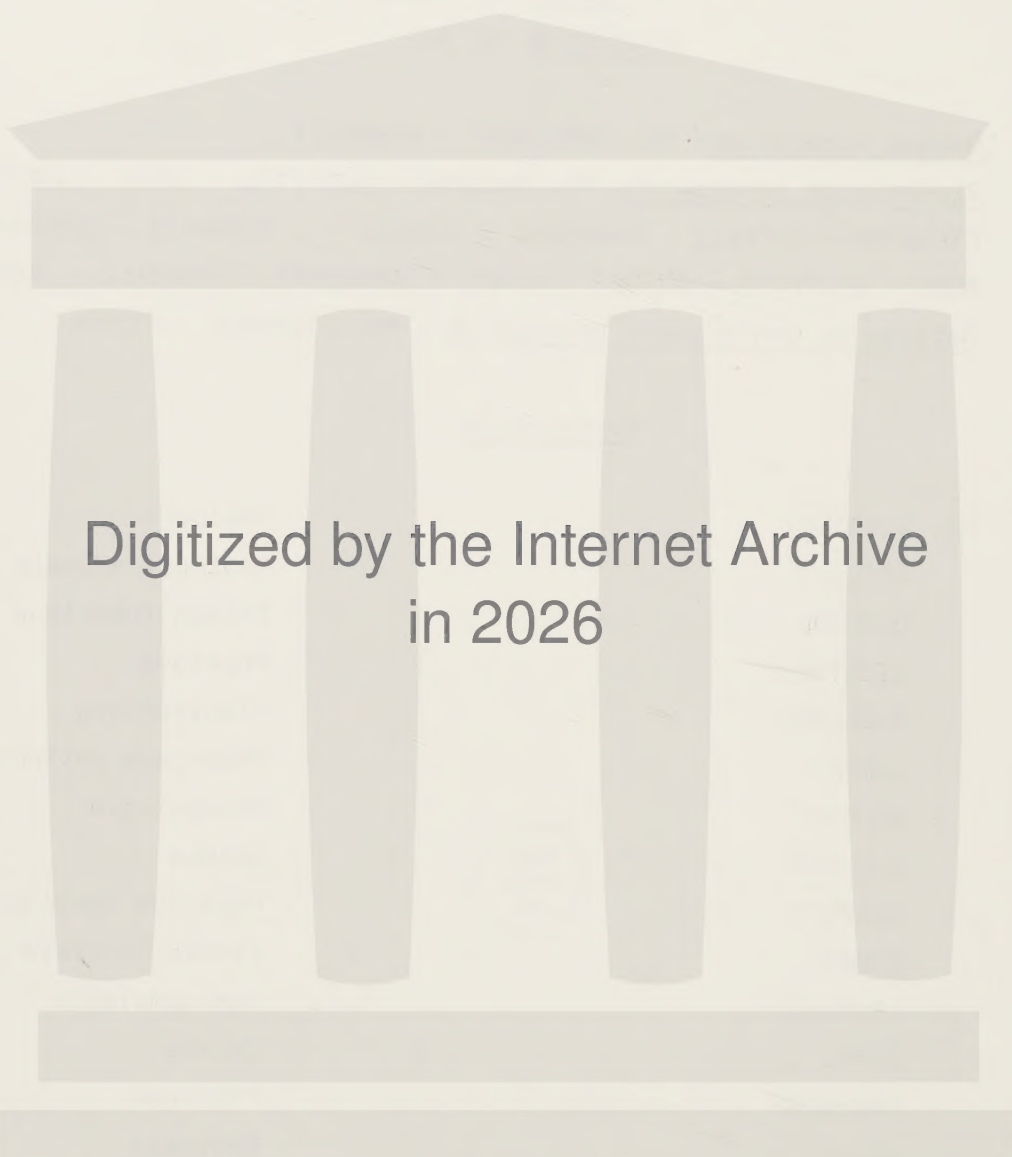
Doyens honoraires: MM. CORNUBERT - ROUBAULT

Professeurs honoraires: MM. RAYBAUD - LAFFITTE - LERAY - JOLY - LAPORTE -
EICHBORN - CAPELLE - GODEMENT - DUBREIL - . SCHWARTZ - DIEUDONNE - LETORT -
DODE - GAUTHIER - GOUDET - OLMER - CORNUBERT - CHAPELLE - GUERIN - WAHL.

Maîtres de Conférences honoraires : MM. LIENHART - PIERRET - Mlle MATHIEU.

Professeurs.

MM. ROUBAULT	Géologie
VEILLET	Biologie Animale
BARRIOL	Chimie Théorique
BIZETTE	Physique
GUILLIEN	Electronique
LEGRAS	Mécanique rationnelle
BOLFA	Minéralogie
NICLAUSE	Chimie
FAIVRE	Physique Appliquée
AUBRY	Chimie Minérale
COPPENS	Radiogéologie
DUVAL	Chimie
FRUHLING	Physique
HILLY	Géologie
LE GOFF	Génie Chimique
SUHNER	Physique Expérimentale
CHAPON	Chimie Biologique
HEROLD	Chimie Minérale Industrielle
SCHWARTZ B.	Exploitation Minière
MALAPRADE	Chimie
x MANGENOT	Botanique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551920_0006

GAYET	Physiologie
HADNI	Physique
x BASTICK	Chimie
DUCHAUFOR	Pédologie
GARNIER	Agronomie
NEEL	Chimie Organique Industrielle
BERNARD	Géologie Appliquée
x CHAMPIER	Physique
x GAY	Chimie Biologique
STEPHAN	Zoologie
x CONDE	Zoologie
x WERNER	Botanique
EYMARD	Calcul Différentiel & Intégral
FELDEN	Physique
x GOSSE	Mécanique Physique
x DAVOINE	Physique (ENSMIN)
HORN	Physique (1° cycle)
x ROCCI	Géologie
x Mme LUMER	Mathématiques
DELPUECH	Chimie Physique
Mlle HUET	Analyse Supérieure
BLAZY	Minéralogie Appliquée

N... Chimie Biologique

N... Mécanique Appliquée

N... Méthodes Mathématiques de la Physique

N... Mécanique Rationnelle

(x) Professeur titulaire à titre personnel.

Professeurs sans chaire.

Mme BASTICK	Chimie P.C. EPINAL
MM GUDEFIN	Physique
VUILLAUME	Psychophysiologie
FRENTZ	Biologie Animale
MARI	Chimie (ISIN)
DEVIOT	Physique du solide
FLECHON	Physique P.C.
VIGNES	Métallurgie
JURAIN	Géologie C.B.G.
BALESDENT	Thermodynamique, Chimie Appliquée (ENSIC)
JANOT	Physique P.C. EPINAL
CACHAN	Entomologie Appliquée (ENSA)
JACQUIN	Pédologie & Chimie agricoles
MAINARD	Physique M.P.
MARTIN	Chimie P.C.
PAULMIER	Mécanique Expérimentale
PROTAS	Minéralogie
RIVAIL	Chimie Appliquée (CUCES)
DEPAIX	Probabilités et Statistiques

Maîtres de Conférences

MM. VILLERMAUX	Génie Chimique
METCHE	Biochimie Appliquée (brasserie)
BAUMANN	Physique 1er cycle
DURAND	Physique
GRANGE	Physique (ISIN)
BAVEREZ	Chimie (ENSIC)
CHAMBON	Exploitation Minière (Mines)
HUSSON	Physiques (ENSEM).
WEISSLINGER	Physique

GERL	Physique (ENSEM)
ROQUES	Chimie Minérale
FERRIER	Mathématiques
GILORMINI	Mécanique des Fluides (ISIN)
HILY	Mathématiques P.C.
CASTRO	Chimie Organique
DEXHEIMER	Botanique
NOVERRAZ	Mathématiques
TOURET	Géologie

N... Mathématiques Appliquées

N... Mathématiques

N... Mathématiques

N... Mathématiques

N... Physiologie Animale

N... Chimie (ENSIC)

N... Laiterie (Ecole lait.)

N... Chimie Organique

N... Mathématiques Appliquées.

Chargés d'Enseignement

MM. AMARIGLIO - COEURE - DAVRAINVILLE - GIRARDEAU - OVAERT - RUYER -
WEBER - PUJOL - SCHREIBER.

A Marie-Hélène,

A Emmanuelle,

A ma chère maman,

en témoignage d'affection.

A Monsieur le Professeur LEVISALLES,

Je lui dois le sujet de cette thèse, et, au-delà,
ma formation de chercheur.

Je le remercie vivement pour les précieux conseils
et les encouragements qu'il m'a prodigués durant
ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je tiens à remercier :

Messieurs les Professeurs :

J. NEEL

B. CASTRO

J.C. JACQUESY

J. LEVISALLES

Monsieur J. VILLE

Directeur Scientifique adjoint à la Société
Nationale des Pétroles d'Aquitaine

pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à exprimer mes remerciements à la Direction de la Société Nationale des Pétroles d'Aquitaine et en particulier à Monsieur J. VILLE, Directeur Scientifique adjoint, pour l'aide matérielle dont elle m'a fait bénéficier et qui a rendu possible la préparation de cette thèse.

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique de l'Université de NANCY de 1966 à 1970.

Je tiens à remercier :

- Messieurs P. GRANGER, D. CANET, P. BOURGUIGNON, H. RUDLER, J. MOLIMARD, M. EPHRITHIKINE et Mademoiselle E. KREMP qui ont effectué une partie des mesures spectrales.

- Monsieur le Professeur OURISSON et Monsieur R. WOLFF, Maître de Recherches au C.N.R.S. (STRASBOURG) dans les services desquels ont été effectués les dosages de deutérium par spectrométrie de masse.

- Monsieur le Docteur MATHIEU (ROUSSEL-UCLAF) pour la fourniture du produit de départ en série des-A stéroïde et la société "SCHERING CORPORATION" pour un envoi de prégnénolone.

- Monsieur le Professeur JACQUESY qui a suivi avec intérêt l'avancement de ce travail et à qui je dois une partie de ma formation de chercheur.

- Messieurs les Professeurs JOZEFOWICZ et CASTRO, Madame et Messieurs les docteurs R. JACQUESY, I. TKATCHENKO, J. WAGNON, G. TEUTSCH, Messieurs M. ALLARD, J. MOLIMARD et A. CALVET pour les discussions intéressantes et fructueuses que j'ai eues avec eux.

- Tous mes camarades pour leur soutien amical et constamment renouvelé.

- Mademoiselle F. BEGAUX pour la reproduction de cette thèse.

- Monsieur B. REIBEL pour la préparation de certains produits de départ.

Table des matières

<u>Introduction, origine du travail</u>	1
 <u>Première partie</u>	
- Etude du réarrangement dans HF anhydre du des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β	11
- Etude du réarrangement dans HF anhydre du deutério-17 α des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β	22
- Etude du réarrangement du des-A estrène-9(11) diol-5 β , 17 β en présence de DF	24
 <u>Deuxième partie</u>	
Action de HF sur les hydroxy-2 α et 2 β triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6	31
- Préparation des produits de départ	33
- Action de HF sur l'hydroxy-2 α triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6	35
- Action de HF sur l'hydroxy-2 β triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6	39
 <u>Troisième partie</u>	
- Etude du réarrangement de la prégnénolone dans HF anhydre	55
- Comparaison des rôles de HF et H ₂ SO ₄ dans le réarrangement spinal	65
 <u>Quatrième partie</u>	
- Etude comparative	70
 <u>Conclusions générales</u>	 74
<u>Partie expérimentale</u>	76
<u>Bibliographie</u>	108

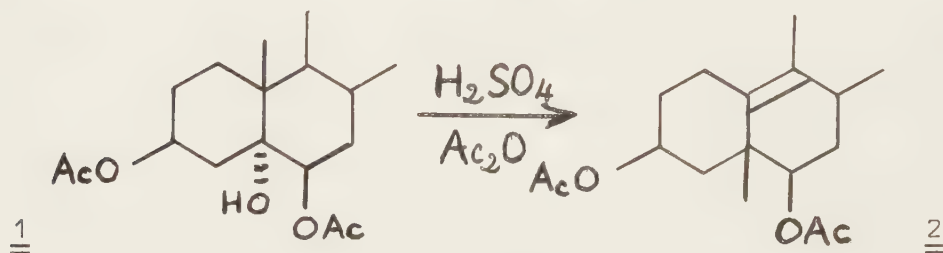
INTRODUCTION

Un grand nombre de réarrangements des squelettes triterpéniques et stéroïdiques implique la formation d'un carbocation suivie d'une ou plusieurs migrations 1,2 d'hydrogène ou de méthyle ainsi schématisées :

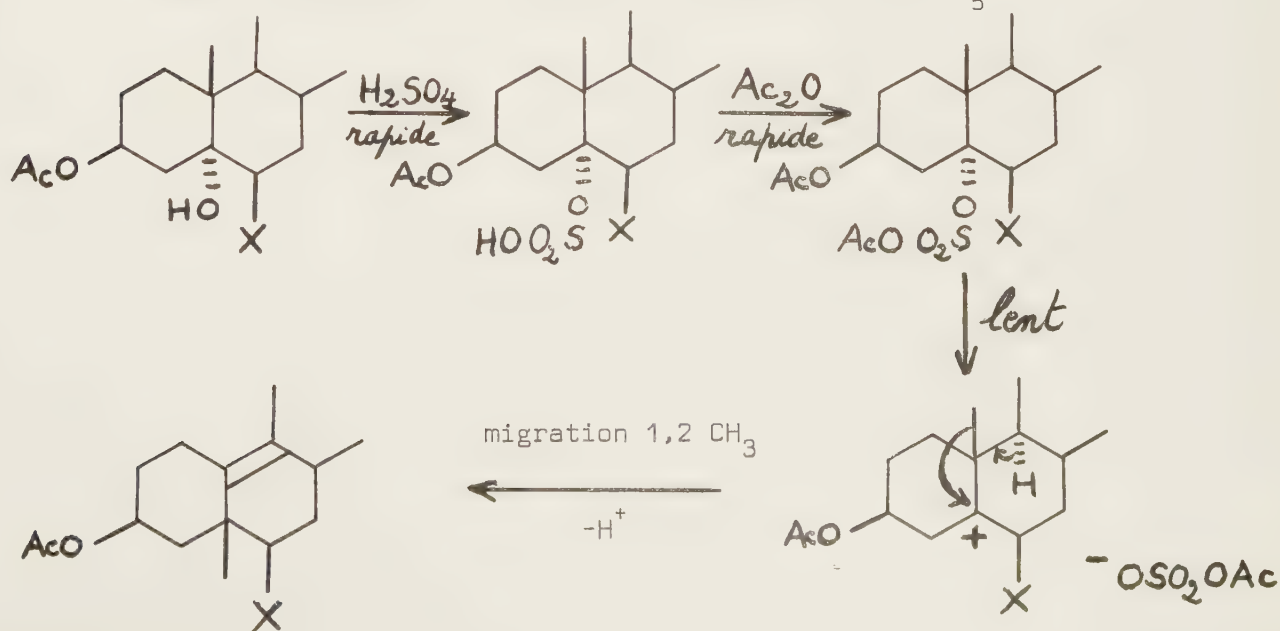


De telles migrations sont postulées dans la biogénèse de beaucoup de terpènes.

Le réarrangement de WESTPHALEN (1) (2) constitue l'exemple le plus simple et le plus étudié de ces migrations 1,2. Traité par l'acide sulfurique dans l'anhydride acétique, le diacétoxy-3 β ,6 β hydroxy-5 α cholestane 1 conduit au composé transposé 2.

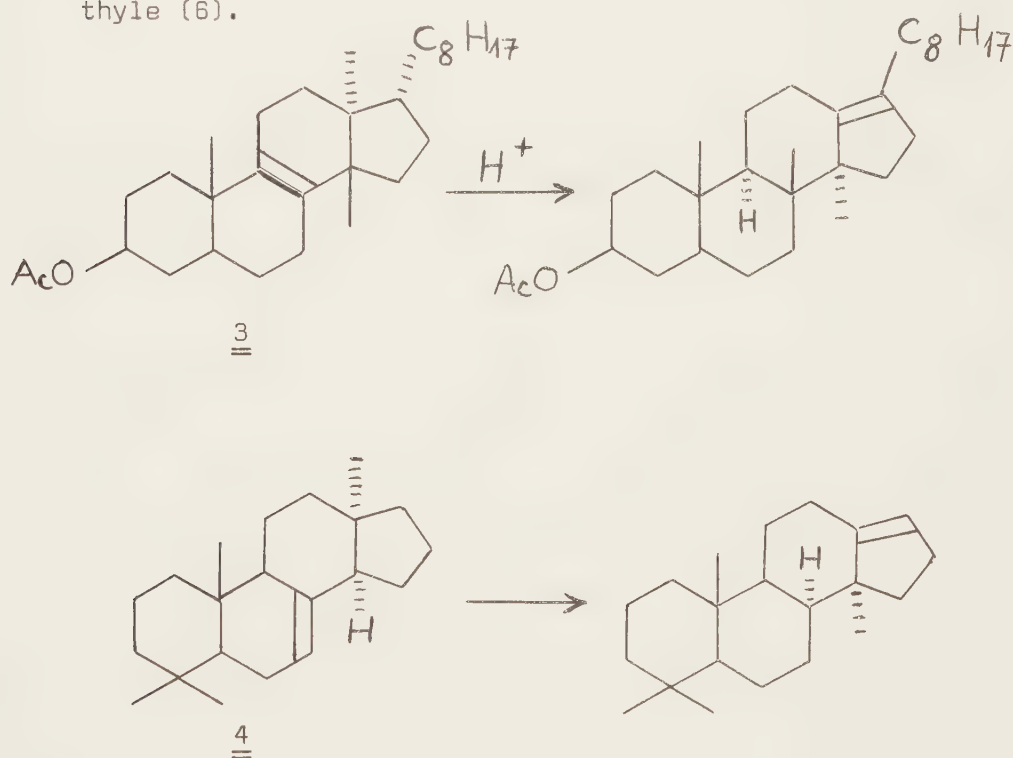


BLUNT, HARTSHORN, KIRK et coll. (3), à la suite d'études cinétiques ont proposé pour ce réarrangement le mécanisme suivant où l'étape lente serait la formation du carbocation en C₅ :



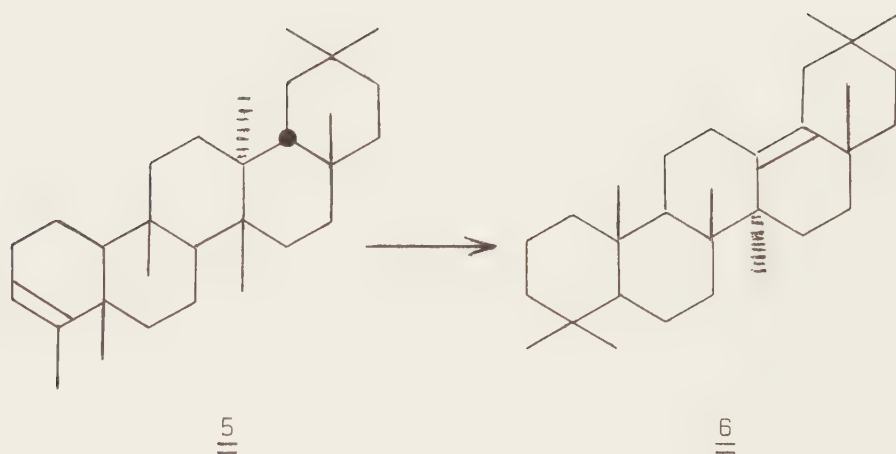
Très récemment JONES et MARPLES (4) ont montré que le réarrangement de WESTPHALEN est 5 fois plus rapide pour la migration d'un groupe éthyle que pour celle d'un groupe méthyle. La réaction ne passerait pas par l'intermédiaire d'un véritable carbocation en C_5 et la migration de l'alcoyle serait concertée avec l'hétérolyse de la liaison C - O de l'acétylsulfonate.

Dans les réarrangements plus complexes, il peut y avoir plusieurs migrations 1,2 successives. L'isomérisation en milieu acide de l'acétate d'euphényle 3 implique la migration de deux méthyles (5) et celle du Δ^7 (13 α) stéroïde 4 la migration d'un hydrure suivie de celle d'un méthyle (6).

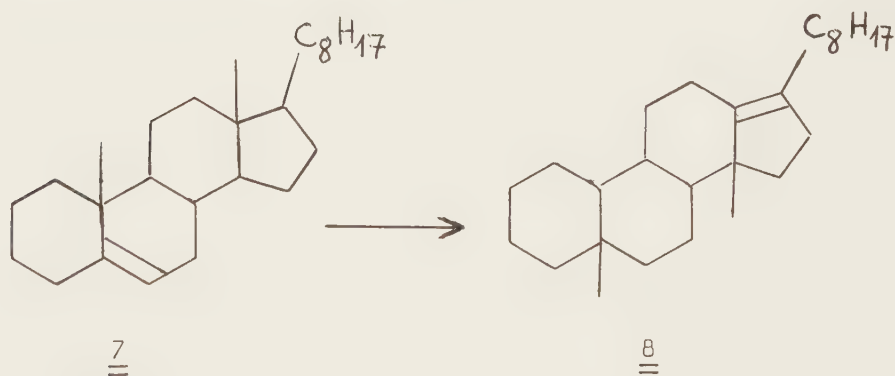


Ces migrations 1,2 successives peuvent s'étendre à tous les centres tertiaires du squelette du triterpène ou du stéroïde et le réarrangement prend le nom de réarrangement spinal ("backbone rearrangement").

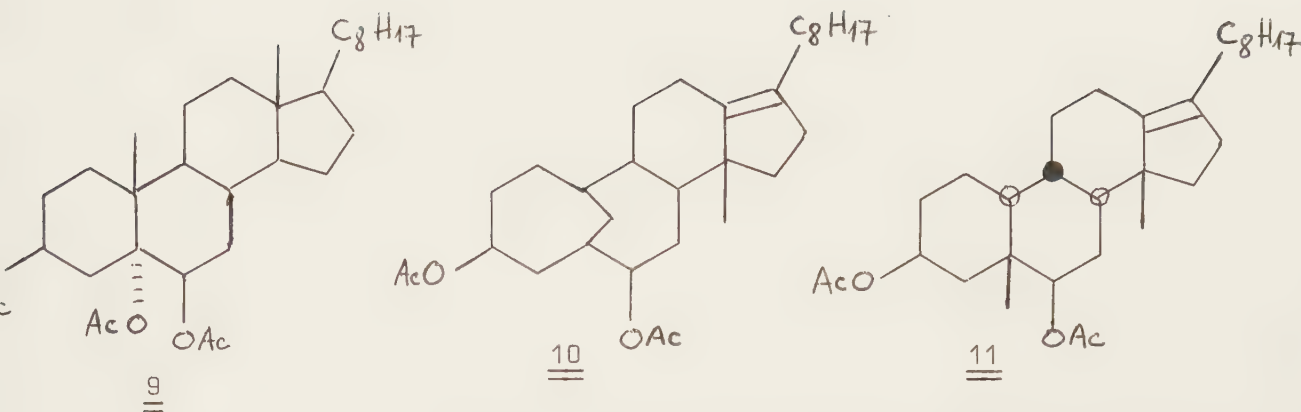
Un exemple de transposition spinale est le réarrangement en milieu acide du friedelène 5 en oléanène 6 : [(38) à (41)].



Le premier exemple connu de réarrangement spinal en série stéroïde est l'isomérisation, effectuée par TURNER (7) en 1957, du cholestène-5 7 en l'oléfine 8 dont la structure avait été proposée sans preuves.



En 1964, SNATZKE (8) (9) traitant le diacétate 9 par un acide dans l'anhydride acétique obtint à côté du diacétate de Westphalen un composé oléfinique auquel il attribua la structure 10. Mais BLUNT, HARTSHORN et KIRK (10) montrèrent que la structure de ce composé est probablement 11.



Depuis, les exemples de réarrangement spinal publiés dans la littérature se sont multipliés. Un tel réarrangement a été observé principalement :

a) Lors d'ouvertures d'époxydes par un acide de Lewis.

en série cholestane

* époxy-5 α ,6 α cholestane

- non substitué (19)
- substitué par les groupements :
 - acétoxy-3 β (11) (12)
 - acétoxy-3 α (13)
 - diméthyl-4,4 céto-3 (14)
 - diméthyl-4,4 acétoxy-3 (16)
 - hydroxy-3 β

* époxy-5 β ,6 β cholestane

- non substitué (18)
- substitué par les groupements :
 - diméthyl-4,4 céto-3 (14) (15) (16)

* époxy-4 α ,5 α cholestane

- non substitué (18)
- substitué par les groupements :
 - acétoxy 3 α (22)
 - acétoxy 3 α ,méthyl 4 β (22)

* époxy-4 β ,5 β cholestane

- non substitué (17) (18)

en série stéroïde modifié

- méthoxy 3 β , méthyl 5 β époxy 9 α ,10 α et 9 β ,10 β
- A-nor cholestane (21)

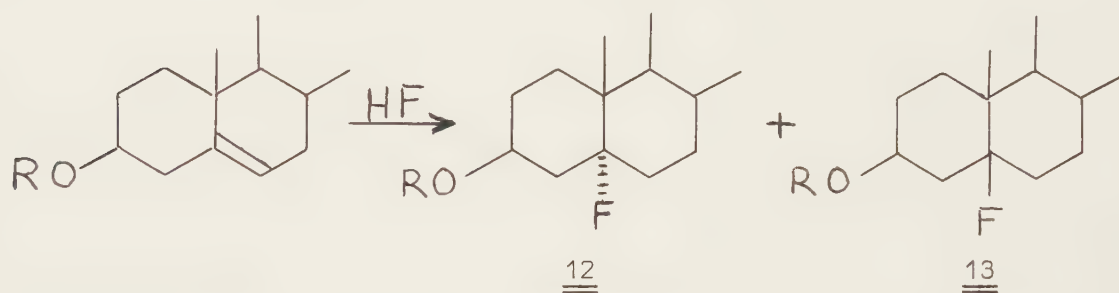
en série bisnor-stéroïde (23) (24)

en série androstane par le trichlorure de bore (25)

- b) Lors d'ouverture d'époxyde par l'iodure de méthylmagnésium (22).
- c) Lors de déshydratation d'hydroxy stéroïdes modifiés (type méthyl-5 β , hydroxy-10 β) (26).
- d) Par protonation d'une double liaison 5,6 par un acide fort
 - d' amino-3 stéroïdes (27) (28)
 - du cholestène-5 (29)
 - du dihydroxy-3 β ,17 β androstène-5 (30) (31)
 - de 1'hydroxy 17 β androstène-5 (32)
 - du cholestérol (33).

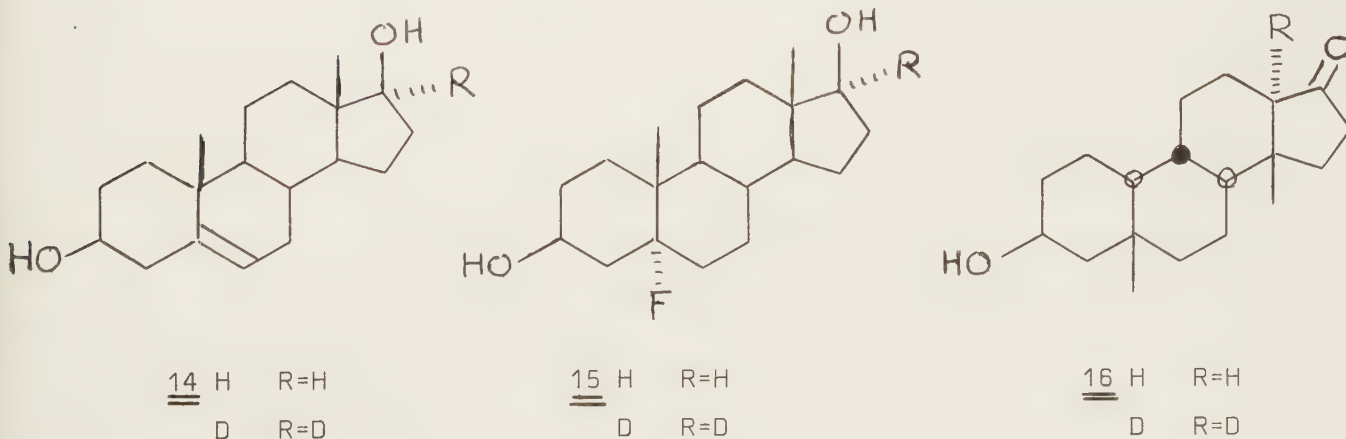
Origine de ce travail

J.C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES (36) ont étudié l'addition de l'acide fluorhydrique anhydre sur des dérivés du cholestène-5 diversement substitués en 3. Cette réaction fournit à côté des deux produits d'addition 12 et 13 des quantités importantes d'isomères résultant d'un réarrangement profond du squelette cholestanique (34).



L'étude de ce réarrangement se révélant à priori complexe, J.C. JACQUESY, J. LEVISALLES et J. WAGNON ont étudié le réarrangement de l'androstène-5 diol-3 β ,17 β 14H où la chaîne latérale -C₈H₁₇ fait place à un groupement hydroxyle (30) (31).

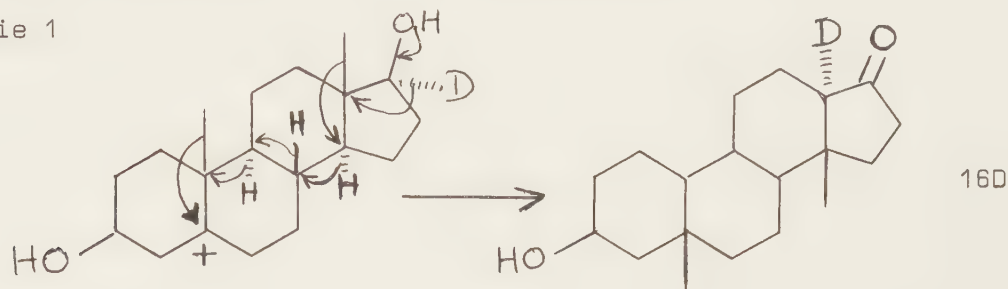
Traité par l'acide fluorhydrique anhydre à -60°C, 14H donne deux produits : le diol fluoré en 5 α 15H correspondant à l'addition de l'hydracide sur la double liaison 5,6 et l'hydroxycétone 16H,



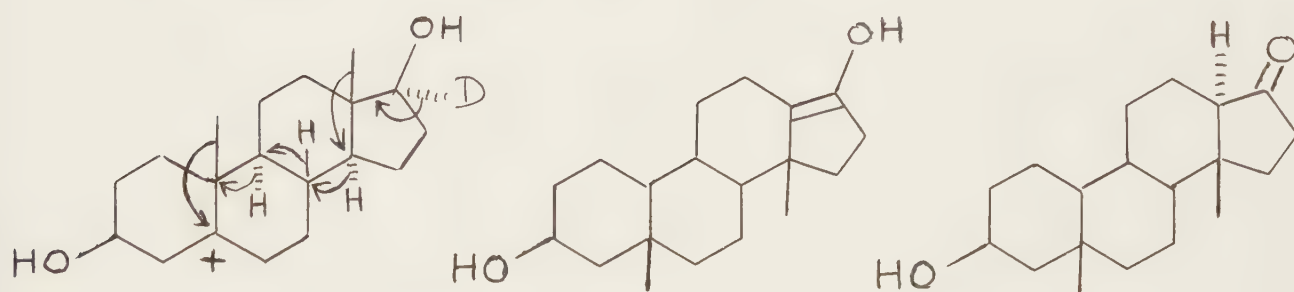
qui se forme à partir du carbocation en C₅ par un réarrangement spinal.

Le réarrangement du deutério-17 α androstène-5 diol 3 β ,17 β 14D conduit à l'hydroxycétone deutériée en C₁₃ 16D. Il procède donc par une migration cis 1,2 de l'atome de deutérium (Voie 1) et non par protonation par la face α de l'énol 13-17 (Voie 2).

Voie 1



Voie 2



Car le passage par la forme énol s'accompagnerait de la perte de l'atome de deutérium.

Ainsi le réarrangement de l'androstène diol apparaît-il comme totalement stéréospécifique. Le schéma réactionnel proposé (suite de migrations 1,2 de méthyles et d'hydrures) ne rend pas obligatoirement compte du mécanisme réel du réarrangement.

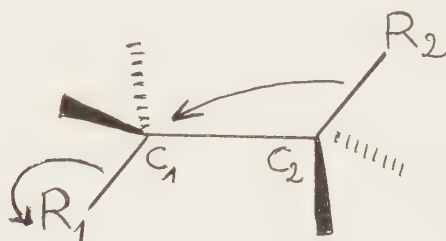
Trois types de mécanismes peuvent être envisagés :

a) Un mécanisme totalement concerté.

La migration du groupe méthyle ou hydrure s'effectue pendant que la liaison transantiparallèle du groupe partant se rompt en un mécanisme synchrone. Un mécanisme en une seule étape, avec un seul état de transition, est difficilement concevable dans le cas qui nous préoccupe, où plusieurs migrations 1,2 s'effectuent, à cause de la tension stérique ainsi développée dans l'état de transition.

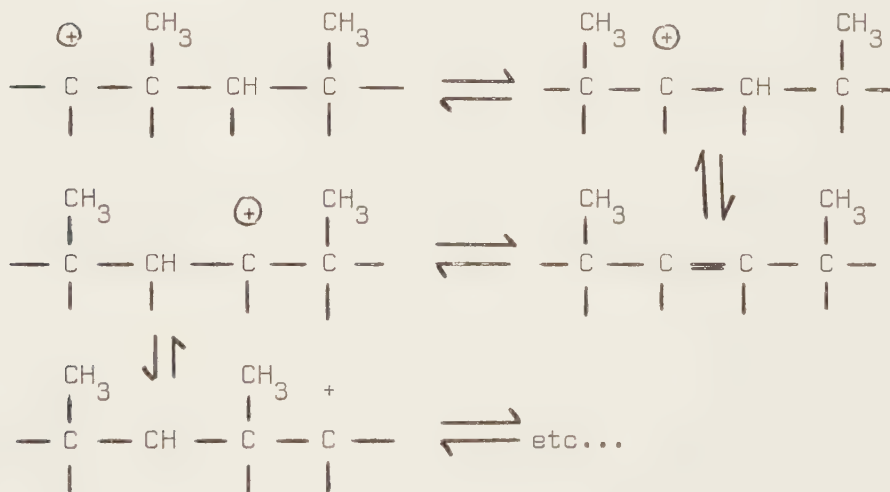
b) Un mécanisme "concerté"

Dans ce mécanisme, le départ de R_1 développe sur le carbone qu'il quitte C_1 une charge positive et la migration de R_2 qui est antipériplanaire s'effectue quand R_1 n'est plus que faiblement lié au carbone C_1 . Cette géométrie favorise la migration du groupement qui lui est transantiparallèle.



c) Un mécanisme non concerté.

OURISSON (37) a émis l'hypothèse que dans les réarrangements en série triterpénique, le passage d'un carbocation à un autre se fait par migration de méthyle, déprotonation du nouveau carbocation obtenu, reprotonation de l'oléfine ainsi formée et ainsi de suite selon le schéma :



Ces réarrangements sont régis :

a) par un contrôle thermodynamique : la diminution des contraintes stériques dans le produit d'arrivée est le "moteur" du réarrangement.

b) par un contrôle cinétique :

Les groupements qui se meuvent réalisent dans l'état de transition une diminution des contraintes stériques, ce qui minimise l'énergie d'activation de chaque étape du réarrangement.

L'hypothèse d'Ourisson s'appuie sur le fait que dans le réarrangement du friedelène en oléanène (38) (39) (40) des intermédiaires réactionnels ont été isolés (41). Le mécanisme par étapes a été confirmé par une étude de COATES (42).

L'étude du mécanisme réel du réarrangement spinal constitue le but de ce travail.

Pour cela, on étudiera dans une première partie le réarrangement spinal du des-A estrène-9 (11) diol-5 β ,17 β , 103, molécule plus simple que celle étudiée précédemment par JACQUESY, LEVISALLES et WAGNON (30) (31).

Dans une seconde partie, on examinera l'action de l'acide fluorhydrique anhydre sur les triméthyl-1,4,4, hydroxy-2 bicyclo (4,4,0) décène-6.

Dans une troisième partie, on étudiera le réarrangement de la prégnénolone 300 dans HF et on comparera les rôles respectifs de l'acide fluorhydrique et de l'acide sulfurique pur dans le réarrangement spinal.

Dans une quatrième partie, on comparera les résultats obtenus dans les trois séries précédentes.

Première partie

Etude du réarrangement spinal
du des-A estrène-9 (11) diol-5 β ,17 β

Chapitre I

Réarrangement spinal du dihydroxy-5 β ,17 β des-A estrène-9 (11)

A - Préparation du des-A estrène-9 (11) diol-5 β ,17 β 103

Traité à chaud par l'acétate d'isopropényle à reflux en présence d'une goutte d'acide sulfurique concentré, le benzyloxy-17 β des-A estrène-9(11) one-5 100 conduit au benzyloxy-17 β acétoxy-5 des A estradiène-5(10),9(11) 101. La structure de ce diène transoïde est confirmée par la présence dans le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) de deux protons oléfiniques.

101 traité par le borohydrure de sodium dans le méthanol tiède selon la méthode de GUT et OSKOKOVIC (43) fournit l'hydroxy-5 β benzyloxy-17 β des-A estrène-9(11) 102. La nature équatoriale du groupement hydroxyle en 5 est établie par le spectre de RMN : le proton géminé à cet alcool sort sous forme d'un multiplet ayant 26 Hertz de largeur à mi-hauteur.

La réduction du benzoate par l'hydruire mixte d'aluminium et de lithium dans l'éther anhydre conduit au des-A estrène-9(11) diol-5 β , 17 β 103.

B - Action de l'acide fluorhydrique anhydre sur l'ène-diol 103 à -60°.

La vitesse de cette réaction se révèle très lente. Après 6, 5 heures de réaction, l'avancement n'est que de 25%. Il ne se forme pratiquement qu'un seul produit 104 plus polaire que l'ène-diol 103. On peut cependant noter une trace en chromatographie sur couche mince (CCM) d'un produit 104 moins polaire que 103.

Etude de la structure de 104.

C'est celle d'un diol fluoré résultant de l'addition des éléments de HF sur la double liaison 9(11).

Etude spectroscopique.

Le déplacement chimique du fluor en RMN est de 162 millions, ce qui est caractéristique d'un atome de fluor tertiaire. Le signal présente une largeur à mi-hauteur de 109 Hertz, ce qui indique que le fluor est couplé à 3 hydrogènes trans diaxiaux par rapport à lui: la configuration du fluor est donc 9α . Dans le cas d'une configuration 9β , le fluor ne serait couplé qu'avec un seul hydrogène antipériplanaire et avec 4 hydrogènes synclinaux et la largeur à mi-hauteur serait beaucoup plus faible, de l'ordre de 60 à 70 Hertz.

Etude chimique.

La structure de 104 a été confirmée par dégradation chimique.

Le diol fluoré 104 a été oxydé par l'anhydride chromique dans les conditions de JONES (46) pour obtenir la dicétone fluorée 108. Traitée par l'acétate de sodium dans le méthanol à reflux, 108, par élimination d'une mole d'acide fluorhydrique conduit à la des-A estrène-9 dione-5,17 109. Cette dernière réaction confirme la position en C₉ de l'atome de fluor dans 108 et 104.

109 a été synthétisé par une autre voie : l'hydrolyse alcaline de 100 fournit l'hydroxy-17 β des-A estrène-9 one-5 110 qui, oxydée dans les conditions de JONES (46), donne une ène dione identique à 109.

C - Réarrangement dans l'acide fluorhydrique anhydre de l'ène-diols 103 à -45°C.

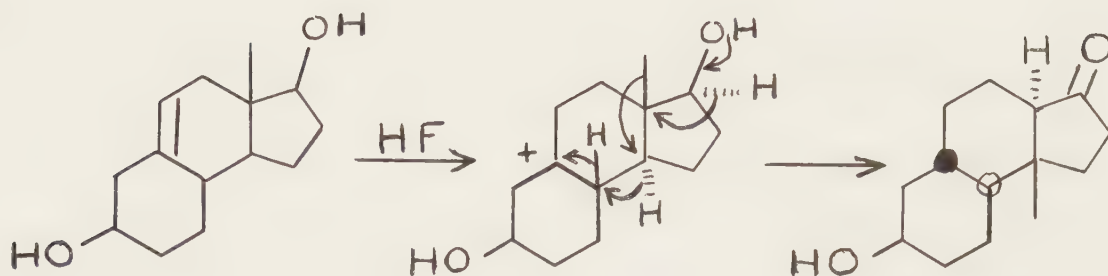
La réaction de l'acide fluorhydrique sur 103 à -60°C s'étant révélée très lente, celle-ci a été conduite à -45°C.

Dans les premiers temps, on note la formation du diol fluoré 104 puis l'apparition d'un nouveau produit 105. Au cours du temps, la concentration de 105 croît tandis que celle de 103 et 104 décroît.

1) Etude de la structure de 105

105 présente en Infra-Rouge une structure d'hydroxy cyclopentanone (bandes à 3645 et 1745 cm⁻¹ dans le tétrachlorure de carbone).

Cette hydroxycétone parait donc résulter d'un réarrangement du squelette des-A stéroïde :



105 serait le des-A énant-hydroxy-5 β méthyl 14 β céto-17 (13 α) gonane.

Diverses caractéristiques spectroscopiques sont venues confirmer cette structure.

Etude en dichroïsme circulaire (D.C.)

La courbe de D.C. relative à la cétone en 17 nous renseigne sur la nature de la jonction des cycles C et D. 105 présente une très forte valeur négative de l'absorption dichroïque différentielle ($\Delta\epsilon = -4,98$), ce qui est en accord avec une jonction trans des cycles C et D.

En effet, le diagramme des octants montre que, dans le cas d'une jonction trans des cycles C et D, la quasi totalité de la molécule se trouve dans l'octant postérieur supérieur droit qui est négativant (voir diagramme A page 16).

	$\Delta\epsilon$	Solvant	Réf.
<u>16</u> 	- 4,22	dioxanne	(31)
<u>105</u> 	- 4,98	dioxanne	ce travail

La valeur ainsi mesurée est en bon accord avec celle obtenue par JACQUESY, LEVISALLES et WAGNON (31).

Etude RMN - Effet de solvant.

Le réarrangement spinal du squelette s'accompagne du passage de la fonction hydroxyle en C₅ de la position équatoriale à la position axiale.

Le proton géminé à cette fonction hydroxyle se présente, dans le spectre RMN de 105 sous forme d'un multiplet fin ayant 8 Hertz de largeur à mi-hauteur. L'alcool en C₅ est donc bien axial.

En outre, un effet de solvant a été mesuré sur cette hydroxycétone 105 $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3} = +12,1\text{Hz}$. Il est du même ordre de grandeur que celui observé par WAGNON ($\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3} = +16\text{Hz}$) sur 16 (33).

Nature du cycle B.

La taille du cycle B sera étudiée sur l'épimère 106 qui est stable et plus aisé à manipuler.

Epimérisation de 105 en 106.

L'hydroxycétone 105 s'épimérise en milieu acide et en milieu alcalin en l'hydroxycétone 106 un peu moins polaire en chromatographie sur couche mince.

La vitesse d'épimérisation en milieu acide est très rapide: elle est totale en moins d'une heure. Mais à côté de l'épimère 106 se forment des produits moins polaires résultant de la déshydratation de la fonction alcool.

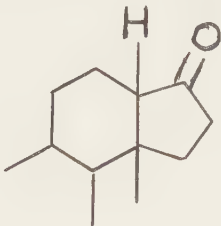
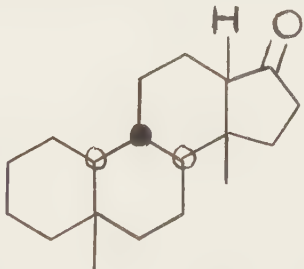
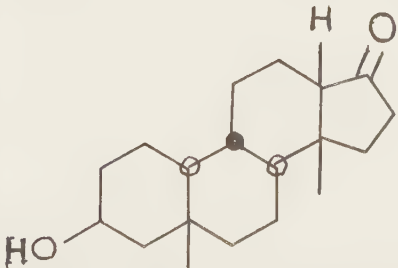
105 s'épimérise par simple passage sur colonne de gel de silice. Il est donc nécessaire, si l'on désire isoler la cétone 105, de faire les chromatographies sur gel de silice très rapidement.

Le comportement de 105 est à noter par rapport à celui de l'A-nor (5 α) D-homo androstanone-3 16 obtenu par JACQUESY, LEVISALLES et WAGNON (31). Cette dernière ne s'épimérise que lentement en milieu acide et pratiquement pas lors de chromatographie sur gel de silice.

2) Etude de la structure de 106

Nature de la jonction des cycles C et D

106 présente en D.C. une valeur fortement positive de l'effet Cotton ($\Delta\epsilon=+3,11$ à 305nm). Cette valeur est en accord avec celle rapportée par WITZ (44).

λ à $\pm 2\text{nm}$	315	305	295	2	Réf.
	1,90	3,30	3,10	2,20	(44)
	1,87	3,30	3,15	2,26	(31)
	-	2,72	3,15	-	(31)
<u>106</u>	1,87	3,11	2,92	2,10	

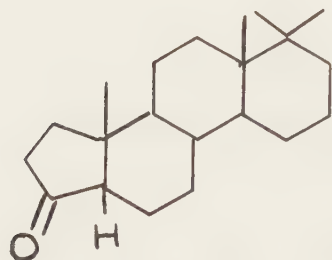
La jonction des cycles C et D dans 106 est donc bien du type cis- α -hydrindanone.

Dans le diagramme des octants, la quasi totalité de la molécule se trouve dans l'octant inférieur postérieur droit qui est positif (voir schéma B page 16).

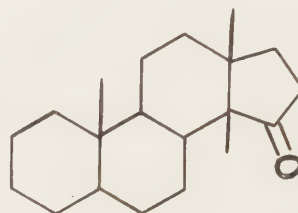
Etude de 106 en RMN - Effet de solvant.

- Le proton géminé à la fonction hydroxyle apparaît sous forme d'un multiplet fin ayant 7,5Hertz de largeur à mi-hauteur. L'alcool a donc bien la configuration β axiale.

- FOY et FETIZON (45) ont observé un effet de solvant $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3}$ sur les cis- α -hydrindanones suivantes :



$$\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3} (\text{Me } 10\beta) = +13\text{Hz}$$



$$\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3} (\text{Me } 18\beta) = +15\text{Hz}$$

WAGNON (33) observe sur des composés similaires un effet de solvant de 16,5 et 17,5Hertz.

Pour 106, on note un effet de solvant sur le déplacement chimique du méthyle 14β $\Delta_{\text{C}_6\text{H}_6}^{\text{CDCl}_3}$ de 17Hertz. Cette valeur est du même ordre de grandeur que celle notée pour 105.

Toutes ces caractéristiques spectroscopiques confirment la structure de l'hydroxycétone 106 qui se révèle être bien l'épimère de 105. Il est bien connu que les composés du type cis- α hydrindanone 106 sont plus stables d'environ 2kcal/mole que les composés trans- α hydrindanone 105.

Nature du cycle B.

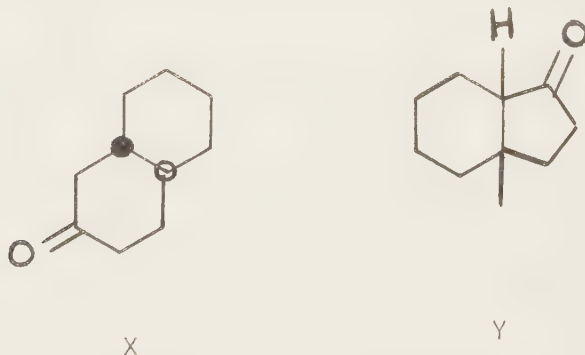
L'oxydation chimique de l'hydroxycétone 106 dans les conditions de JONES (46) fournit la dicétone 107 qui présente en Infra-Rouge une bande à 1745cm^{-1} , caractéristique d'une cyclopentanone et une bande à 1720cm^{-1} , caractéristique d'une cyclohexanone.

La nature hexagonale du cycle B est donc restée intacte lors du réarrangement spinal.

3) Etude de la dicétone 107 en D.C.

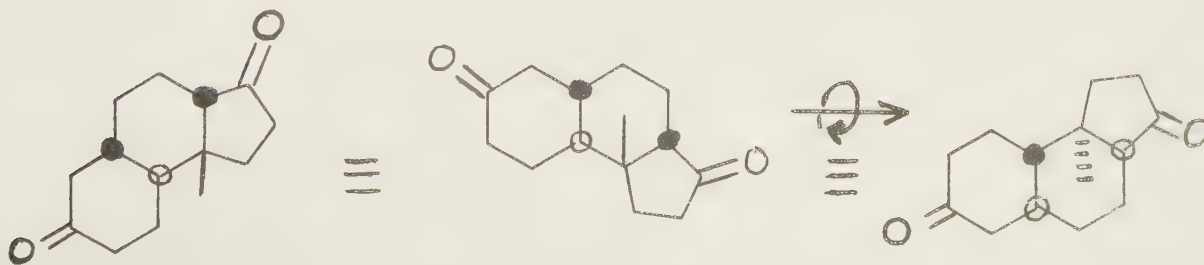
L'étude de la courbe de D.C. de la dicétone 107 permet d'en déduire la nature de la jonction des cycles B et C. Pour traiter ce problème, on a supposé que les 2 chromophores en C_5 et C_{17} étaient assez éloignés dans l'espace pour être sans interaction mutuelle.

L'effet Cotton observé peut alors être considéré comme la somme des effets Cotton relatifs à chaque chromophore X et Y.



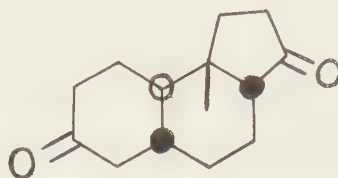
La contribution de Y est fournie par la courbe dichroïque de 106. Par différence des effets Cotton de 107 et de 106 on obtient la contribution de X: on trouve ainsi une courbe dichroïque présentant un maximum à 295 nanomètres. La valeur de l'absorption dichroïque différentielle est à ce point de +1,17.

La dicétone 107 peut se représenter par les trois formules suivantes :



La formule Z représente l'antipode de 107.

Z :



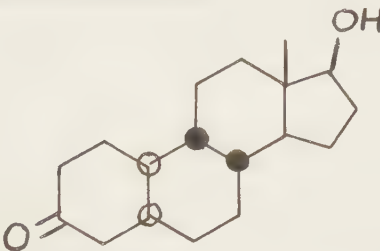
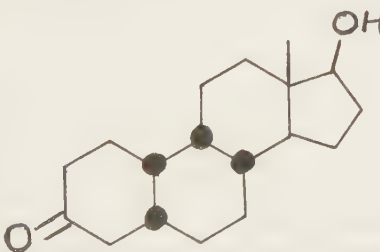
On relève dans la littérature les résultats suivants :

	DR amplitude moléculaire	DC $\Delta\epsilon$	Référence
	+ 56 $\longrightarrow$	+ 1,39	(49) (50)
		+ 1,37	(44)
		- 1,32	(51)
	- 55 $\longrightarrow$	- 1,36	(52a)
LUMISTANONE-A Type: 	- 52 $\longrightarrow$	- 1,29	(49)
	- 47 $\longrightarrow$	- 1,01	(52b) (53)

107 diffère des molécules du tableau par la présence d'un méthyle axial en C₁₀ ou en C₉. La présence ou l'absence d'un méthyle axial dans ces positions n'influence que très peu la valeur du D.C. dans le cas d'une jonction du type trans anti. Le substituant se trouve dans le plan de référence perpendiculaire au plan du carbonyle et passant par la liaison C-O et a donc une contribution négligeable à l'amplitude de l'effet Cotton.

La valeur calculée de la contribution de la cétone en 5 ($\Delta\epsilon=+1,17$ à 295nm) s'accorde donc bien avec une jonction trans des cycles B et C (A et B pour les formules du tableau précédent).

A titre de comparaison, les valeurs relevées dans la littérature pour une jonction cis sont :

	D.R. a	D.C. $\Delta\epsilon$	Réf.
	+ 21	+ 0,53	(51) (52)
	- 25	- 0,62	(52) (53)

Ainsi de la valeur de l'effet Cotton relatif à la cétone en 17, on a conclu à la jonction cis des cycles C et D et de celle relative à la cétone en 5 une jonction trans des cycles B et C.

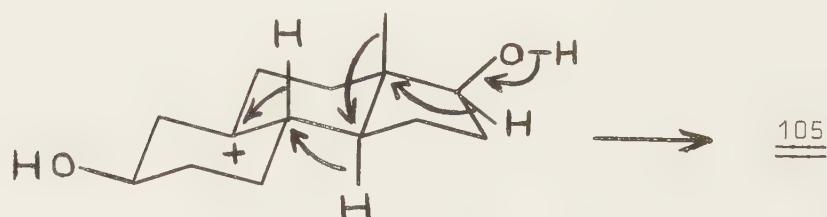
De ces deux informations, on déduit que la jonction des cycles B, C et D est du type trans-anti-cis.

Une jonction du type trans-cis-syn où également les cycles B et C sont ~~trans~~ et les cycles C et D sont cis, est à rejeter, car la valeur d'effet Cotton de la cétone en 17 d'une telle structure serait beaucoup plus faible que celle observée qui est fortement positive (+3,11).

4) Conclusion.

L'étude en D.C. de la dicétone 107 a permis de confirmer la jonction trans-anti-cis des cycles B,C,D de 106 et par conséquent la jonction trans-anti-trans des cycles B,C,D de 105.

105 a donc bien la structure de 1'hydroxy-5 β des-A énant-méthyl-14 β , céto-17 (13 α) gonane qui résulte d'un réarrangement spinal du squelette du des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β .



Chapitre II

Réarrangement spinal

du deutério-17 α des-A estrène-9(11) diol 5 β ,17 β .

Le produit cinétique du réarrangement spinal de l'ène diol 103 est l'hydroxy-5 β des-A énant-méthyl-14 β , céto-17 (13 α) gonane 105.

Cette hydroxycétone peut se former de deux manières :

- soit par une protonation par la face α de l'énol 111 qui serait un intermédiaire réactionnel.
- soit par une migration cis 1,2 de l'hydrogène 17 α de C₁₇ vers C₁₃.

Afin de trancher entre ces deux possibilités, nous avons synthétisé le deutério-17 α des-A estrène-9(11) diol 5 β ,17 β 113 et étudié son réarrangement dans l'acide fluorhydrique anhydre.

A - Synthèse du diol deutérié 113

L'ène-diol 103 a été oxydé sélectivement en C₁₇ par le complexe anhydride chromique-pyridine dans la pyridine selon ELLIS, PETROW et WATER-HOUSE (54). L'hydroxycétone insaturée 112 ainsi obtenue a été caractérisée par son spectre Infra-Rouge qui présente des bandes à 3630cm⁻¹ (bande hydroxyle) 3020cm⁻¹ (hydrogène éthylénique) et 1745cm⁻¹ (bande caractéristique d'une cyclopentanone).

La réduction de 112 par l'alumino deutérium de lithium, d'une pureté isotopique supérieure à 99,5% dans l'éther anhydre fournit le deutério-17 α des-A estrène-9(11) diol 5 β ,17 β 113 cherché.

B - Réarrangement du diol deutérié 113.

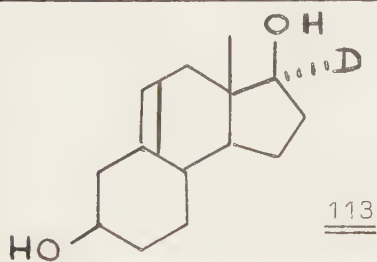
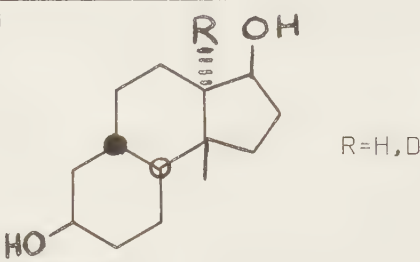
Le réarrangement de l'ène diol deutérié 113 dans l'acide fluorhydrique a été conduit comme pour 103, à -45°C, température où la vitesse de la réaction est appréciable. Le réarrangement est presque total au bout de 5 heures. Le but réactionnel est chromatographié très rapidement sur silice pour éviter une épimérisation à la jonction des cycles

C et D.

La chromatographie fournit l'hydroxycétone 114.

Cette cétone s'épimérise très facilement, on a été conduit à la réduire par l'alumino hydrure de lithium dans l'éther pour obtenir le diol 115 selon BADDELEY et SHAO (55). On a vérifié par chromatographie sur couche mince que dans cette opération, la cétone cinétique ne s'épimérisait pas avant de se réduire. Pour cela on a comparé les produits de réduction de la cétone cinétique 105, de la cétone thermodynamique 106 et de la cétone 114.

Les teneurs en D de l'ène diol deutérié 113 et du diol 115 ont été déterminées par spectrométrie de masse.

			Temps de réaction
Teneur en D	95% calculé sur le pic (M-51)	92% calculé sur le pic de masse	5 heures

L'hydroxycétone de réarrangement 114 se trouve donc également deutériée à 92%.

Le réarrangement spinal du des-A estrène diol 113 procède donc par une migration stéréospécifique cis 1,2 du deutérium de C₁₇ à C₁₃ avec une rétention du deutérium de 97%.

Chapitre III

Réarrangement du des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β
103 en présence d'acide fluorhydrique deutérié.

Cette étude a pour but de préciser le mécanisme du réarrangement spinal du des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 103 dans l'acide fluorhydrique anhydre.

On a vu dans l'introduction de ce travail que deux types de mécanismes peuvent rendre compte de la stéréospécificité de la transposition spinale:

- un mécanisme dit "concerté" qui fait intervenir des ions carboniums libres (ou presque) s'équilibrant par migration cis d'ions hydrure et de groupes méthyles tertiaires.

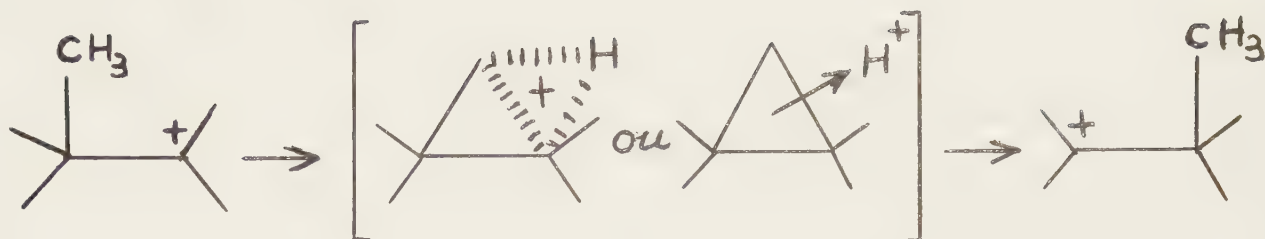
- un mécanisme non concerté selon OURISSON (37) où le passage d'un carbocation à l'autre se fait par une série de déprotonation, reprotonation de l'oléfine obtenue, migration de méthyle, etc...

L'étude du réarrangement du deutério-17 α des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 113 dans HF a déjà montré que le mécanisme comporte une migration cis 1,2 de l'hydrure 17 α de C₁₇ vers C₁₃.

L'étude de la transposition spinale de 103 en présence d'acide fluorhydrique deutérié va permettre de trancher entre les 2 mécanismes.

Le mécanisme concerté ne conduit pas à l'introduction de deutérium au long de l'épine dorsale du des-A stéroïde (c'est-à-dire en C₉ et C₈). Au contraire, le mécanisme non concerté conduira à une incorporation du deutérium en C₁₀, C₉ et C₈.

Un autre problème concerne la nature de l'intermédiaire obtenu lors de la migration de méthyle de C₁₃ vers C₁₄. On peut envisager ou un saut simple du méthyle 18, ou le passage par une forme intermédiaire qui est un cyclopropane protoné.



Ce cyclopropane protoné a été proposé comme intermédiaire réactionnel lors d'isomérisation d'ions carboniums dans des superacides type $\text{SbF}_5 - \text{FSO}_3\text{H}$ ou $\text{SbF}_5 - \text{HF}$ (63) (64).

L'hydrogène protonant le cyclopropane sur la tranche est acide. En opérant en présence de DF, il s'échangera avec un deutérium. Si le réarrangement spinal fait intervenir un tel cyclopropane protoné sur la tranche, il conduira, en présence de DF, à une incorporation de deutérium dans le méthyle.

1) Préparation de l'acide fluorhydrique deutérié.

Il a été préparé selon OLAH et KUHN (65) par deutériolyse de l'acide fluorosulfonique:

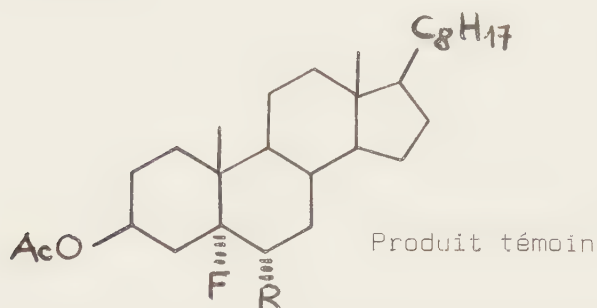


L'acide fluorhydrique deutérié ainsi produit se révélera par la suite n'être pas isotopiquement pur, vraisemblablement à cause de réactions d'échange entre FSO_3H et DF d'une part, HDSO_4 et DF d'autre part. La publication de OLAH et KUHN (65) n'indique pas la pureté isotopique du DF obtenu.

Mais ceci n'altèrera pas la conclusion de ce travail.

On a choisi, pour tester la pureté isotopique de l'acide fluorhydrique deutérié, de le faire réagir sur l'acétate de cholestéryle. Il est connu que HF s'additionne sur la double liaison de l'acétate de cholestéryle pour donner l'acétoxy-3 β fluoro-5 α cholestane (36).

L'analyse par spectrométrie de masse du dérivé fluoré 5 α obtenu par action de DF sur l'acétate de cholestéryle donne les résultats suivants :



d_0 (R=H)	d_1 R-D	d_2
67%	33%	0

2) Réarrangement du des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 103 en présence de DF.

La réaction est conduite à -45°C dans le deutério-chloroforme en présence du mélange HF/DF précédemment testé.

Le produit de transposition obtenu épimérisé par la potasse méthanolique pour éliminer le deutérium qui aurait pu s'introduire en C₁₃ et C₁₆ par énoilisation de la cétone C₁₇.

L'analyse par spectrométrie de masse de l'hydroxycétone 116 ainsi obtenue donne les résultats suivants que l'on rapproche de ceux obtenus dans le produit témoin :

	d_0	d_1	d_2
Témoin	67%	33%	0
<u>116</u>	68,5%	31,5%	0

La comparaison de ces deux résultats qui coïncident parfaitement à l'erreur expérimentale près ($\pm 3\%$) indique clairement que la seule incorporation de deutérium s'est faite sur le carbone C-11 au niveau de la double liaison $\Delta 9(11)$.

Un mécanisme de protonation, déprotonation et reprotonation conduirait à une répartition différente entre les espèces d_0 , d_1 , d_2 , d_3

Si l'on admet que chacune des oléfines est protonée comme dans le témoin par 0,67 hydrogène et 0,33 deutérium, la répartition entre d_0 , d_1 , d_2 et d_3 serait approximativement la suivante :

d_0	d_1	d_2	d_3
30%	45%	22%	3%

Les résultats sont donc en accord avec un mécanisme concerté et non avec un mécanisme de protonation, déprotonation, reproto-
nation...

3) Y-a-t-il incorporation de D dans le méthyle du produit transposé ?

Le spectre RMN de 116 montre 1H à 4,06 millionièmes et 3H à 1,15 millionièmes. Il semble donc qu'il n'y a pas d'incorporation de deutérium dans le méthyle.

En fait, il n'est pas possible de conclure sur le seul examen du spectre RMN. L'hydrogène protonant le cyclopropane sur la tranche s'échangera statistiquement avec 0,67 hydrogène et 0,33 deutérium*. Le pic méthyle correspondrait en RMN à 2,67H au lieu de 3. Or la précision d'une intégration de spectre RMN est de 10%. C'est justement ici la teneur minimale en deutérium du pic méthyle.

L'examen du spectre de masse de 116 montre un pic d_2 d'intensité nulle. Or le réarrangement du carbocation obtenu par addition d'un deuton sur la double liaison peut conduire via le cyclopropane protoné (en cas d'existence de celui-ci) à une espèce d_2 par échange de l'hydrogène protonant le cyclopropane avec un atome de deutérium. Vu l'abondance relative de l'hydrogène et du deutérium dans l'acide fluorhydrique, l'intensité du pic d_2 doit représenter environ ^{1/3} du pic d_1 soit une intensité relative de 10%. Or l'intensité du pic d_2 est nulle. Il n'y a donc pas d'incorporation de deutérium dans le méthyle de 116.

Le réarrangement spinal ne procède donc pas par l'intermédiaire d'un cyclopropane protoné sur la tranche.

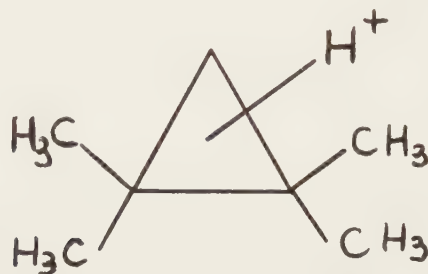


Note : On suppose que la richesse isotopique en D est de 33% dans le mélange HF-DF. Cela revient à négliger l'effet isotopique lors de l'addition sur la double liaison. Il ne serait pas négligeable s'il s'agissait d'une rupture de liaison C-D.

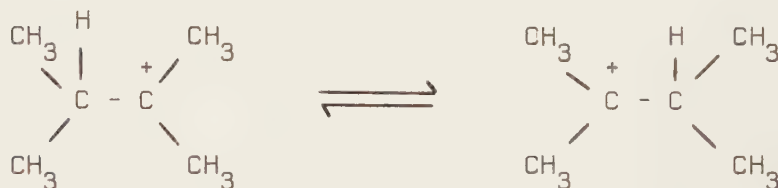
Ce résultat corrobore un travail récent de OLAH (66) montrant, par RMN du carbone 13, que l'ion diméthyl-t butylcarbonium existe sous les 2 formes suivantes en équilibre rapide.



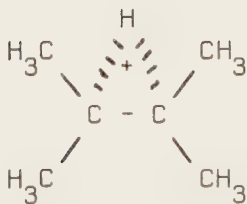
et non sous la forme de cyclopropane protoné :



Il en est de même pour l'ion diméthyl isopropylcarbonium.



et non



Seuls, les ions tétraméthyléthylène bromonium, paraéthylène anisonium et norbornyle existeraient sous forme pontée.

4) Solvolysé du fluoro-9 α des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 104 en présence de DF.

La solvolysé du dérivé fluoré 104 dans le mélange HF/DF à -45° conduit au produit de transposition spinale qui a été ensuite isomérisé en milieu alcalin en l'hydroxycétone stable thermodynamiquement

L'ène diol 103 a été traité dans les mêmes conditions que précédemment avec le même mélange HF-DF.

La spectrométrie de masse montre que les deux hydroxycétone obtenues diffèrent très sensiblement au point de vue incorporation de deutérium.

	d ₀	d ₁	d ₂
hydroxycétone provenant du réarrangement de <u>103</u>	75%	25%	$\epsilon < 0,5\%$
hydroxycétone provenant de la solvolysé de <u>104</u>	97%	3%	0

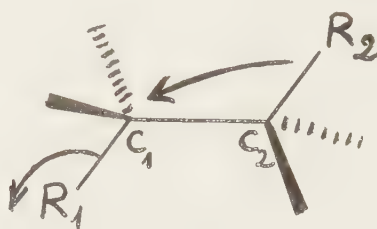
Ces résultats indiquent clairement que le réarrangement spinal du diol fluoré 104 dans l'acide fluorhydrique n'implique pas le passage par l'ènediol 103.

La précision des dosages par spectrométrie de masse étant de l'ordre de 3%, le pourcentage de l'espèce d₁ présenté dans l'hydroxycétone provenant de la solvolysé de 104 n'est pas significatif.

5) Conclusion.

L'étude de la transposition spinale de 103 en présence d'acide fluorhydrique deutérié conduit à proposer pour ce réarrangement un mécanisme concerté où le passage d'un ion carbonium à un autre se fait par migration cis d'hydrure ou de méthyle et non par un mécanisme de déprotonation et reprotonation.

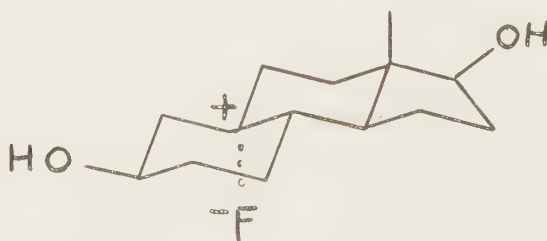
La stéréospécificité du réarrangement s'explique bien ainsi : le départ du groupe R_1 (H^- ou CH_3^-) développe sur le carbone qu'il quitte C_1 une charge positive $+q_1$, la migration du groupement R_2 antipériplanaire s'effectuant quand R_1 n'est plus que faiblement lié au carbone C_1 . Un tel mécanisme favorise la migration du groupement antipériplanaire. La charge positive $+q_1$ est proche de l'unité. A la limite, ce mécanisme peut être regardé comme donnant naissance à un carbocation libre s'équilibrant par une migration cis 1,2 d'hydrure ou de méthyle avec le carbocation suivant.



Il est connu que la vitesse de migration d'un hydrure (et vraisemblablement d'un CH_3^-) est fonction de la charge nette portée par le carbone en α (126).

On a montré également que la migration du méthyle se fait par un "saut" direct de C_{13} vers C_{14} et ne passait pas par l'intermédiaire d'un cyclopropane protoné sur la tranche.

Il est possible que le réarrangement spinal du diol 103 se fasse par l'intermédiaire du fluorodiol 104 qui, en présence de HF, solvant très ionisant, conduit à la paire d'ions 19 dans laquelle l'anion fluorure se trouve sur la face α de la molécule.



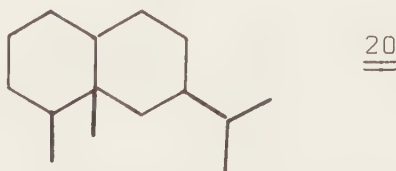
19

Cette paire d'ions évolue ensuite vers l'hydroxycétone de réarrangement par une suite de migrations 1,2 d'hydrures et de méthyle.

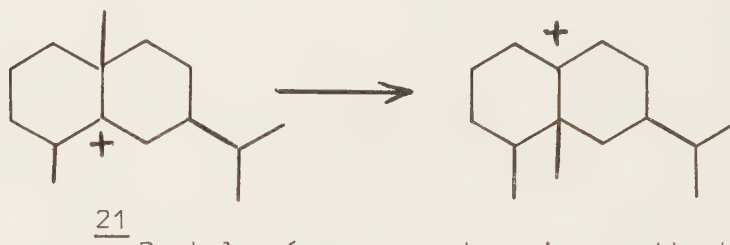
Deuxième partie

Action de HF sur les
hydroxy-2 α et 2 β triméthyl-1 β ,4,4
bicyclo (4,4,0) décène-6

L'érémophilone, cétone sesquiterpénique, isolée en 1932 par SIMONSEN (70) est le premier membre d'une famille de produits naturels qui possède le squelette carboné 20.



Ce squelette carboné présente la particularité de ne pas obéir à la règle isoprénique. ROBINSON (71) suggéra le premier que les membres de la famille érémostane se forment dans la nature à partir de membres de la famille eudesmane par migration 1,2 de méthyle dans le carbocation 21.

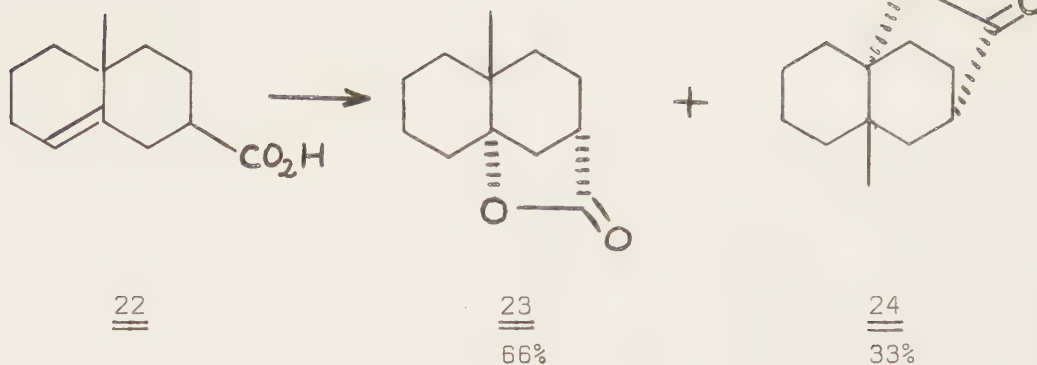


De tels réarrangements qui permettent d'expliquer la formation de produits ne dérivant pas des précurseurs terpéniques usuels (type pyrophosphate de farnésyle ou de géranylgeranyle...) jouent un rôle important dans la biogénèse des terpènes. (72).

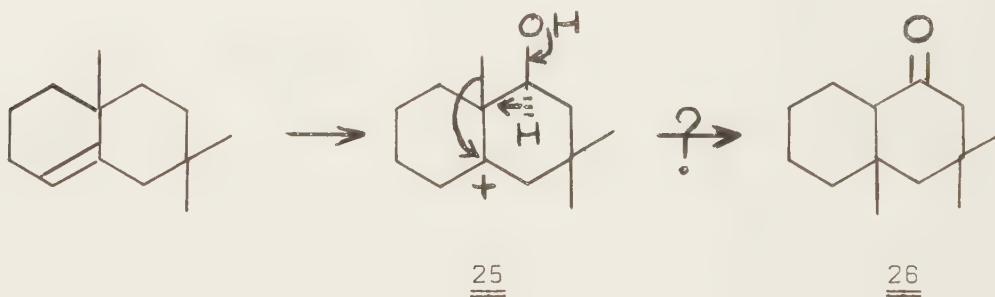
Des études in vitro ont été faites pour mettre en évidence cette migration 1,2 de méthyle.

Ainsi, récemment, S. DEV (73a) ainsi que des auteurs japonais (73b) ont étudié le réarrangement par l'éthérate de trifluorure de bore d'époxy-eudesmanes et d'époxy-épieu-desmanes. Cette réaction conduit à des réarrangements de squelette mais on n'observe pas la formation de produits de la famille érémostane.

HEATHCOCK et KELLY (74) ont constaté une migration 1,2 de méthyle dans un réarrangement acidocatalysé de méthyl-9 décalines. L'acide éthylénique 22 traité par l'acide formique conduit aux deux lactones 23 et 24 dont l'une (24) implique une migration de méthyle.



On s'est proposé d'étudier la possibilité d'un tel réarrangement d'une oléfine décalénique dans l'acide fluorhydrique anhydre, la protonation de la double liaison conduisant au carbocation 25 qui se réarrangerait selon un mécanisme identique à celui observé en série stéroïde et des-A stéroïde en la cétone 26,



et d'appliquer ultérieurement ce réarrangement à la synthèse d'un squelette éremophilane.

Chapitre I

Synthèse des hydroxy-2 α et 2 β triméthyl-1,4,4
bicyclo (4,4,0) décène-6 206 et 207.

Le point de départ de cette synthèse est la dimédone 200. Celle-ci traitée par l'iodure de méthyle dans le méthanol en présence de méthylate de sodium selon HALSALL et THOMAS (75) conduit avec un rendement de 40% à la triméthyl-1,4,4 cyclohexanedione-2,5 201.

La réaction d'annellation de ROBINSON effectuée sur 201 fournit la triméthyl-1,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6 dione-2,8 203.

Cette réaction d'annellation est réalisée par condensation de la méthyl-vinylcétone sur 201 dans le benzène en présence de pyridine. Le produit d'addition de Michaël 202 est extrait et traité dans le benzène à reflux par un mélange équimoléculaire de pyrrolidine et d'acide acétique selon SPENCER, WARD, NEEL et WILLIAMSON (76). La réaction de cyclisation est dans ces conditions rapide et totale. Le rendement global de l'annellation est de 65%.

Traité selon (77) par l'éthane dithiol-1,2 dans l'acide acétique en présence d'acide paratoluène sulfonique à température ordinaire, 203 fournit avec un rendement de 85% de dithiocétal 204. La thio-cétalisation de la cétone en C₈ non encombrée s'effectue rapidement tandis que celle en C₂ très encombrée par la présence en α d'un méthyle et en β d'un groupement gemdiméthyle se fait très lentement.

Traité par le Nickel de Raney dans l'éthanol absolu à reflux, le dithiocétal 204 donne la triméthyl 1-4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6 one-2 205 avec un rendement de 60% après une première chromatographie sur gel de silice et une seconde sur gel de silice imprégné avec 10% en poids de nitrate d'argent. La cétone 205 se présente sous forme d'une huile très odorante.

La réduction de la cétone β,γ éthylénique 205 par le borohydrure de sodium dans le méthanol à température ordinaire fournit le mélange des alcools épimères 206 et 207 séparables par chromatographie sur gel de silice. Les proportions relatives de 206, alcool le moins polaire, et de 207, alcool le plus polaire sont de 60% et de 40%.

Détermination de la stéréochimie des alcools 206 et 207

- Le spectre de RMN de 206 présente un triplet centré à 3,7 millionièmes avec une constante de couplage de 4,5Hz. L'hydrogène géminé à l'hydroxyle est donc équatorial, et, par conséquent l'alcool est axial.

206 est l'alcool axial

- Le proton géminé à l'alcool dans 207 donne en RMN un doublet de doublet centré à 3,40 millionièmes, dont les 2 raies centrales se recouvrent en partie ($J_1=10\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$). La valeur de J_1 est compatible avec un couplage H axial-H axial et celle de J_2 avec un couplage H axial-H équatorial.

Ceci établit la position équatoriale de l'hydroxyle dans 207.

Il est connu que les protons géminés à des hydroxyles équatoriaux résonnent à champ plus élevé que ceux géminés à des hydroxyles axiaux (79). Ceci est bien vérifié dans notre cas.

Chapitre II

Action de l'acide fluorhydrique anhydre sur les hydro-
xy-2 α et 2 β triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6.

206 et 207

A - Action de l'acide fluorhydrique anhydre sur 206.

Une solution de l'alcool 206 dans le chlorure de méthylène est versée dans une solution saturée d'acide fluorhydrique dans le chlorure de méthylène à -60°C.

La réaction conduit presque exclusivement à deux composés : l'alcool 208a légèrement plus polaire que 206 et l'alcool 209a beaucoup plus polaire. 208a se forme dans une proportion de 20% et 209a dans une proportion de 80%.

1) Structure de l'alcool 208a.

L'analyse élémentaire montre que c'est un alcool fluoré.

La défluorhydratation de 208a par la potasse dans l'éthylène glycol à reflux redonne l'alcool 206. L'identification a été faite au niveau du produit d'oxydation qui se révèle identique à la cétone 205, et des dinitro-2,4 phénylhydrazones de ces cétones.

Etude en RMN du proton.

Le spectre RMN du paranitrobenzoate 208b montre un méthyle dédoublé avec une faible constante de couplage ($J=1,5\text{Hz}$). De plus, le proton géminé au groupe ester sort sous forme d'un triplet centré à 5,10 millionièmes. La faible constante de couplage ($J=3\text{Hz}$) indique ^{que} le paranitrobenzoate est axial.

Donc 208a est un alcool axial.

Etude en RMN du fluor.

Dans 208b, le fluor résonne à 181 millièmes, valeur inhabituelle pour un fluor tertiaire. Elle est vraisemblablement due à un blindage par le noyau phényle du groupement paranitrobenzoate.

Le fluor apparaît sous forme d'un multiplet complexe (allure de quintuplet) dont la largeur à mi-hauteur est de 114Hz. Cette valeur est compatible avec une configuration 6 α axiale du fluor. Celui-ci est alors couplé principalement avec deux hydrogènes axiaux ($^3J_{Fa-Ha} \approx 45$ à 50Hz) d'où une contribution à la largeur à mi-hauteur de 90 à 100Hz. Il est ensuite couplé avec deux hydrogènes équatoriaux ($^3J_{Fe-Ha} \approx 12$ Hz) d'où une contribution de 24Hz. Une telle configuration entraîne donc une largeur à mi-hauteur de 114 à 124Hz, ce qui est en bon accord avec la valeur mesurée sur le spectre (114Hz).

Pour une telle structure, le spectre théorique présenté dans le Tableau C est un triplet de triplet. Dans le spectre observé, on doit avoir un chevauchement de la raie interne d'intensité 1, du premier triplet et de la raie externe, d'intensité 2, du triplet central, d'où cette allure de quintuplet. De ce spectre, on peut tirer la constante principale du couplage ($^3J_{Fax-Haxial}=47$ Hz) et estimer avec une bonne précision la constante $^3J_{Fax-Heq}$ ($^3J_{Fax-Heq}=12$ Hz).

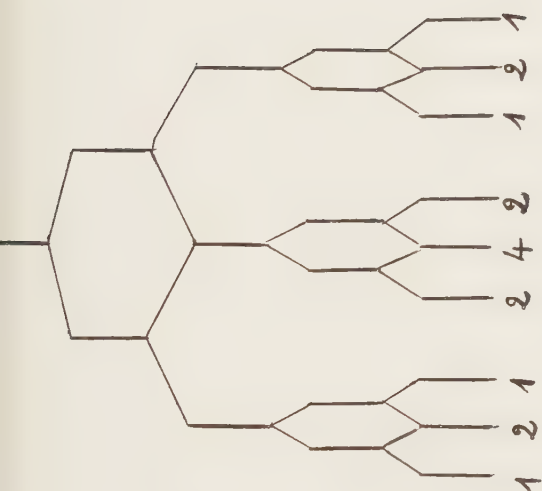
La position 6 α axiale du fluor est donc établie sans ambiguïté.

Cette structure est également en accord avec la RMN du proton qui montre un méthyle dédoublé avec une constante de couplage de 1,5Hz. CROSS (80) a établi la règle, généralement admise, selon laquelle un tel couplage n'est possible que si un vecteur dirigé suivant la liaison C-F et d'origine C coupe un vecteur dirigé suivant une des liaisons C-H du méthyle et d'origine C.

Seul le méthyle 4 α répond à cette règle. La valeur observée ($J=1,5$ Hz) de la constante de couplage est en bon accord avec celles relevées dans la littérature (81).

L'alcool 208a est donc le fluoro-6 α , hydroxy-2 α , triméthyl-1 β ,4,4 bicyclodécane (4,4,0).

TABLEAU C



2) Etude de la structure de 209a

L'analyse élémentaire montre que 209a est un alcool fluoré. Défluorhydraté par la potasse dans l'éthylène-glycol à reflux, 209a donne un alcool qui est oxydé dans les conditions de JONES (46). Le produit d'oxydation se révèle, après traitement en milieu acide, identique à la cétone 205. On constate également l'identité des dinitro-2,4 phénylhydrazones.

209a est donc un alcool fluoré en C-6.

Etude de la configuration de l'alcool 209a.

En RMN, le proton géminé apparaît sous forme d'un doublet de doublet centré à 3,85 millionièmes ($J_1=10\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$). Ce doublet est particulièrement net dans le spectre RMN du paranitrobenzoate 209b.

Le proton est donc axial et couplé avec un hydrogène axial et un hydrogène équatorial: l'hydroxyle est par conséquent équatorial.

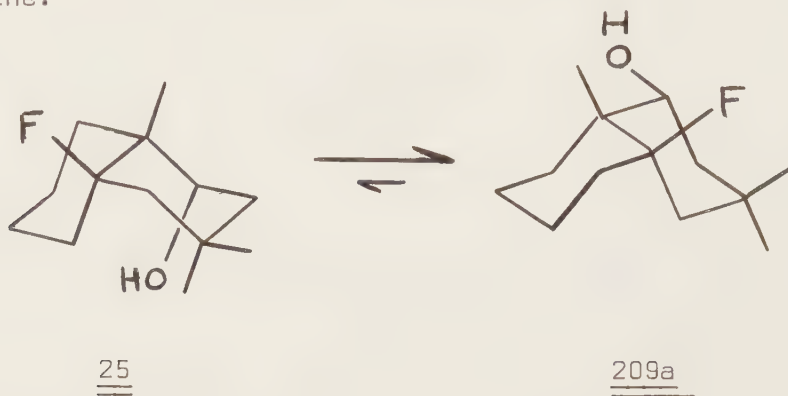
Etude de la configuration de l'atome de fluor dans 209a.

Le fluor résonne à 147 millionièmes, ce qui est en accord avec sa position tertiaire (81). Il apparaît sous forme d'un doublet élargi ($J=46\text{Hz}$). Cette constante de couplage est caractéristique d'un couplage F axial-H axial. La largeur à mi-hauteur de chacun des composants du doublet est de 33Hz, ce qui indique que le fluor est couplé avec 3 hydrogènes "synclinaux".

Conclusion.

L'analyse du spectre RMN du fluor amène à conclure que l'atome de fluor est axial par rapport à l'un des cycles et équatorial par rapport à l'autre. Le squelette de 209a est celui d'une cis-décaline.

De plus, la fonction hydroxyle en C-2 étant équatoria-le, 209a existe dans la conformation "non-stéroïde" de la cis décaline. 209a résulte donc de l'addition de HF sur la double liaison de 206 par la face β . Cette addition conduit à la conformation 25 type stéroïde de la cis-décaline.



Celle-ci est stériquement défavorisée par suite de 3 interactions 1,3 diaxiales (un hydroxyle, un méthyle et un groupement- CH_2 - du cycle A) et se transforme par inversion conformationnelle en la cis-décaline type "non stéroïde" 209a.

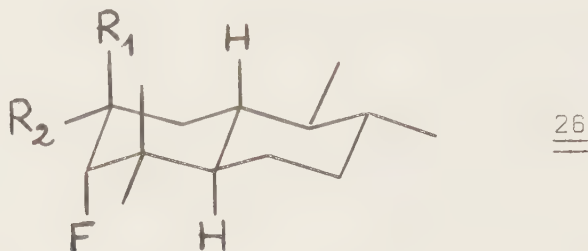
En RMN du proton, on observe un dédoublement de deux signaux méthyle sur les trois avec une constante de couplage de 1,5Hz pour chacun.

En vertu de la règle de CROSS (80), le fluor est couplé à travers 5 liaisons avec les protons du méthyle 4β . La valeur du couplage observé ($J=1,5\text{Hz}$) est en bon accord avec les valeurs relevées dans la littérature (80)(82).

Le dédoublement du second méthyle ne peut pas s'expliquer par la règle de CROSS. Cependant, cette dernière a été contestée récemment (83) car des couplages entre F et H à travers 5 liaisons ont été observés alors que les vecteurs définis dans la règle de CROSS ne peuvent se couper.

On peut également concevoir un couplage entre le fluor et le méthyle angulaire 1β . Une règle empirique (84)(85) prévoit qu'un couplage au travers de 4 liaisons est maximal lorsque F et H sont disposés en M ou en W. Mais lorsqu'une telle disposition n'existe pas, on peut observer des couplages entre F et H syn; les constantes sont toutefois plus faibles.

Ainsi, M. RUDLER-CHAUVIN.(81) observe dans le composé 26 un dédoublement par le fluor du méthyle 4α , avec une constante de couplage variant suivant la nature des substituants R_1 et R_2 de 1,3 à 1,8Hz.



La valeur observée ($J=1,5\text{Hz}$) dans 209a s'accorde donc également avec un couplage entre le fluor 6β et le méthyle angulaire 1β .

Il ne nous est pas possible de trancher entre ces deux possibilités: couplage au travers de 5 liaisons (exception à la règle de CROSS) ou couplage au travers de 4 liaisons. Mais l'observation de deux signaux méthyles dédoublés est un parfait accord avec la structure proposée pour 209a.

3) Conclusion.

L'addition des éléments de HF sur la double liaison de l'alcool 206 conduit à l'alcool 208a dans lequel le fluor est 6α et à l'alcool 209a dans lequel le fluor est 6β . Ce dernier existe dans la conformation non stéroïde de la cis-décaline.

Les pourcentages d'addition par la face α (20%) et par la face β (80%) reflètent l'encombrement relatif des faces α et β de 206, la première étant la plus encombrée par suite de la présence de deux groupements axiaux volumineux (un méthyle et un hydroxyle).

B - Action de l'acide fluorhydrique anhydre sur l'alcool équatorial 207

Une solution de l'alcool 207 dans le chlorure de méthylène est versée dans une solution saturée d'acide fluorhydrique dans le chlorure de méthylène à -60°C .

La réaction conduit principalement à un produit peu polaire qui se forme avec un rendement de 55 à 60% en poids. Cette fraction contient en fait deux isomères, dont l'un 210 est prépondérant

(environ 60%). Il n'a pas été possible de l'obtenir pur par chromatographie en phase vapeur, le produit se décomposant à la chaleur. La purification est réalisée dans un stade ultérieur, lors de la dégradation du produit difluoré.

1) Caractéristiques spectroscopiques de 210.

Le spectre de masse de 210 lui attribue une masse moléculaire de 216, correspondant à la formule brute $C_{13}H_{22}F_2$. 210 s'obtient donc formellement à partir de 207 par perte d'une molécule d' H_2O et fixation de deux molécules de HF. Cette formule brute montre 2 insaturations. Les spectres RMN, UV, IR indiquant que 210 n'est pas un produit oléfinique, ces deux insaturations sont dues à la présence de 2 cycles.

En RMN du proton, 210 montre un méthyle dédoublé avec une grande constante de couplage ($J=20,5\text{Hz}$). Cette valeur de J est caractéristique d'un méthyle couplé avec un fluor géminé. De plus on note un proton sortant sous forme d'un doublet centré à 4,16 millionièmes ($J=50\text{Hz}$); celui-ci est donc couplé avec un fluor géminé. Chacun des composants du doublet est un triplet dédoublé ($J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$). Le proton géminé au fluor est donc axial et couplé avec deux hydrogènes axiaux avec une constante de couplage de 10Hz, il est de plus couplé avec un hydrogène équatorial avec une constante de 5Hz.

Le fluor secondaire est équatorial.

Ce résultat est corroboré par le spectre RMN du fluor. 210 présente un doublet centré à 182 millionièmes ($J=49\text{Hz}$). Cette valeur du déplacement chimique est en accord avec celles relevées dans la littérature pour un fluor fixé sur un carbone secondaire (86)(87)(88). La largeur à mi-hauteur de chacun des composants du doublet est de 22,5Hz: le fluor secondaire n'est couplé que faiblement avec les protons vicinaux. Il est donc exclu qu'il soit en position antipériplanaire par rapport à un de ces deux protons; le fluor secondaire est donc bien équatorial.

L'atome de fluor tertiaire géminé au méthyle résonne à 167 millionièmes, ce qui est en accord avec les données de la littérature (89)(90). Il apparaît sous forme d'un multiplet non résolu ayant 75Hz de largeur à mi-hauteur.

Ces caractéristiques spectroscopiques étant insuffisantes pour proposer une structure pour 210, une dégradation méthodique de cette molécule difluorée a été entreprise.

2) Dégradation chimique de 210

- La défluorhydratation de 210 par la potasse dans l'éthylène glycol à reflux conduit à un mélange de deux produits séparables par chromatographie sur silice imprégnée de 10% en poids de nitrate d'argent. Le produit le plus polaire et le plus abondant (60% de mélange) 211 présente en IR les bandes à 3080, 1640, 890 cm^{-1} caractéristiques d'une oléfine méthylénique. Ces protons méthyléniques donnent en RMN un doublet centré à 4,62 millionièmes indiquant qu'ils ne sont pas équivalents. Le spectre RMN de 211 montre que cette molécule conserve l'atome de fluor secondaire (doublet centré à 4,25 millionièmes, $J=50\text{Hz}$). 211 provient donc de l'élimination dans 210 du fluor tertiaire avec un proton du groupement méthyle.

La structure du produit le moins polaire et le moins abondant n'a pas été étudiée, ce produit provenant vraisemblablement de l'impureté accompagnant 210 dans la fraction difluorée.

- L'ozonolyse de 211 dans le chlorure de méthylène à -60°C en présence de pyridine, donne la cétone 212 avec un rendement de 60%. Cette cétone donne en IR une bande caractéristique d'une cyclohexanone à 1717cm^{-1} .

- Traitée à la température ordinaire, dans les conditions de FRIESS (91) par l'acide paranitroperbenzoïque dans le chloroforme (réaction de Bayer-Villiger), la cétone 212 conduit à la lactone 213. En 12 heures, la réaction est pratiquement terminée. Ce temps de réaction est en accord avec l'observation de FRIESS (91) selon laquelle la cyclohexanone réagit en 6 heures, tandis qu'une cycloheptanone réagit en 450 heures dans les mêmes conditions. La cétone 212 est donc bien de type cyclohexanonique. La lactone 213 donne en IR une bande à 1738cm^{-1} .

- L'hydrolyse par la potasse méthanolique de la lactone 213 fournit quantitativement l'hydroxyacide 214 qui est caractérisé par son spectre IR (bandes à 3600, 3600-3000 (large), double bande à 1750 et 1715cm^{-1}). L'hydroxyacide 214 est estérifié par le diazométhane dans l'éther pour obtenir l'hydroxyester 215.

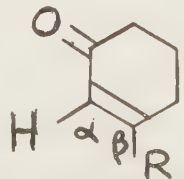
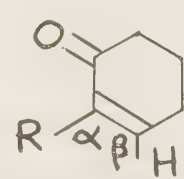
- Cet hydroxyester 215 oxydé dans les conditions de Jones (46) fournit le céto-ester 216; cette cétone, en solution dans le tétra chlorure de carbone donne en IR une bande caractéristique d'une cyclohexanone à 1720cm^{-1} . L'hydroxyle de 215 est donc secondaire. Cette remarque exclut pour 210 une structure spirannique. Le céto-ester 215 est difficile à obtenir pur, car on voit apparaître à coté de lui un produit présentant une structure de cétone conjuguée (bande en IR à 1680cm^{-1}). Cette bande augmente en intensité lors de manipulations tandis que celle à 1720cm^{-1} diminue. Cette remarque a conduit à penser que le fluor secondaire devait se trouver en β de la fonction carbonyle et s'éliminait de ce fait très facilement sous forme de HF pour conduire à une cétone conjuguée.

Effectivement, traitée par l'acétate de sodium dans le méthanol à reflux, la cétone 216 conduit à la cétone conjuguée 217 qui présente en IR des bandes à 1740cm^{-1} (ester méthylique) et 1680cm^{-1} dans CCl_4 .

Le spectre RMN de 217 montre un seul proton oléfinique sortant sous forme de triplet: il est donc couplé avec 2 hydrogènes équivalents et se trouve de ce fait en β de la cétone. L'oléfine est donc substituée en α du groupe carbonyle.

La position du maximum d'absorption de 217 en UV ($\lambda_{\text{max.}} = 237\text{nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 14700$ - solution éthanolique) confirme ce résultat.

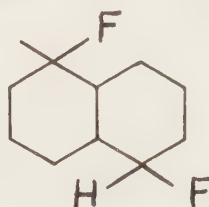
Le calcul par les règles de WOODWARD de la position du maximum d'absorption conduit pour les 2 types de substitution aux résultats suivants :

Substitution en β	Substitution en α
	
Base 215nm Disubstitution en β { + 12nm + 12nm $\lambda_{\text{max.}}$ 239nm	Base 215nm 1 substitution en α + 10nm 1 substitution en β + 12nm $\lambda_{\text{max.}}$ 237nm

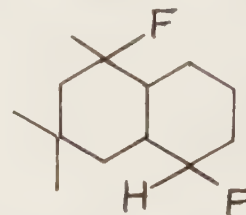
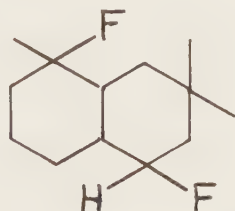
Notre résultat ($\lambda=237\text{nm}$) s'accorde donc parfaitement avec une substitution en α du groupe carbonyle.

- L'hydrogénation de la cétone conjuguée 217 dans l'acétate d'éthyle en présence de palladium sur charbon conduit à la cétone saturée 218 qui présente en IR une bande à 1738cm^{-1} (ester) et à 1715cm^{-1} (cyclohexanone).

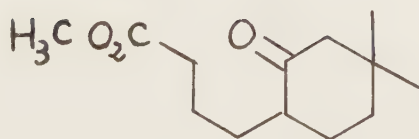
Cette dégradation chimique permet de proposer pour la structure de produit défluoré 210 l'élément suivant :



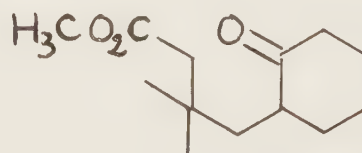
Mais il reste à déterminer la position du groupement gem-diméthyle. Les résultats de la dégradation chimique et l'examen des différents spectres RMN conduisent à retenir pour 210 deux structures possibles.



La dégradation conduirait pour 218 aux deux structures suivantes :



(a)



(b)

Il était difficile de trancher entre (a) et (b) en se fondant sur l'équivalence ou la non équivalence de deux méthyles du groupement gemdiméthyle. Un autre critère de choix possible était la multiplicité du signal du $\text{-CH}_2\text{-}$ en α de l'ester: singulet dans (b), il serait triplet dans (a). Mais ces protons résonnent au même champ que les protons en α du carbonyle.

Dans l'hydroxy-ester 215, le signal est là bien séparé du massif des-CH₂- mais il se révèle difficile à interpréter à cause de l'existence d'une conformation privilégiée de la chaîne par suite d'une forte liaison hydrogène entre l'hydroxyle et le groupement ester. Toutefois dans la lactone 213, on observe pour ces protons un triplet (J=7Hz) centré à 2,58 millionèmes.

Pour déterminer avec certitude la position du groupement gemdiméthyle, il se révélait nécessaire d'effectuer la synthèse du produit de dégradation 218.

3) Synthèse du céto-ester 218

La synthèse de 218 est réalisée par la condensation du γ bromo-carbonate de méthyle 223 sur l'énamine 221 de la diméthyl-3,3 cyclohexanone 220 selon CHATTERJEE (92) suivie d'une hydrolyse.

L'hydrogénolyse de la dimédone 200 dans l'éthanol en présence de nickel de Raney à 180° sous 100 atmosphères de pression selon HENS-HALL (93) conduit au diméthyl-3,3 cyclohexanol 219 avec un rendement de 60%. 219 est oxydé à 0° par l'anhydride chromique dans les conditions de JONES (46) pour obtenir la diméthyl-3,3 cyclohexanone 220 avec un rendement de 66%.

Traitée par la pyrrolidine dans le benzène à reflux en présence d'acide paratoluènesulfonique, la cétone 220 conduit au mélange d'énamines 221 et 222 non séparables par simple distillation. Des études antérieures (94) (95) (96) ont montré qu'il se forme dans la réaction 75% de l'énamine 221 et 25% de l'énamine 222.

Le γ bromocrotonate de méthyle 223 est préparé selon ZIEGLER (97) par bromation allylique du crotonate de méthyle par le N-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone.

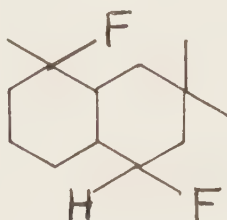
La condensation de γ -bromo-crotonate de méthyle 223 sur le mélange d'énamines 221 et 222 conduit principalement après hydrolyse au céto-ester conjugué 224 (rendement:70%). Il est caractérisé par ses spectres IR, UV, RMN.

Le céto-ester conjugué 224 hydrogéné à pression ordinaire dans l'acétate d'éthyle en présence de palladium sur charbon, conduit au céto-ester 225.

Les céto-esters 218 et 225 se révèlent identiques: leurs spectres IR et RMN sont rigoureusement superposables; les dinitro-2,4 phénylhydrazones ont le même point de fusion ($F=93,5-95^{\circ}$ pour l'un, $F=94-95^{\circ}$ pour l'autre). Le point de fusion de mélange n'est pas abaissé ($F=94-95^{\circ}$).

Cette synthèse permet donc d'attribuer sans ambiguïté la position du groupement gemdiméthyle. Celui-ci se trouve dans 218 sur le cycle hexanique en β de la cétone (structure a) et non sur la chaîne linéaire en β de l'ester méthylque (structure b).

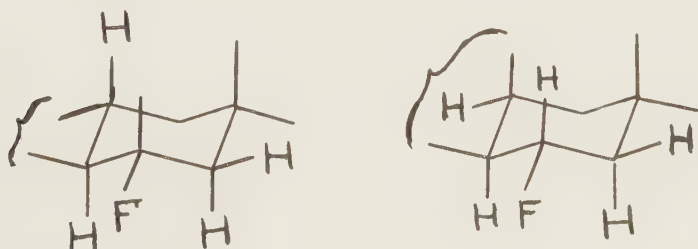
La structure du difluorure 210 est donc la suivante :

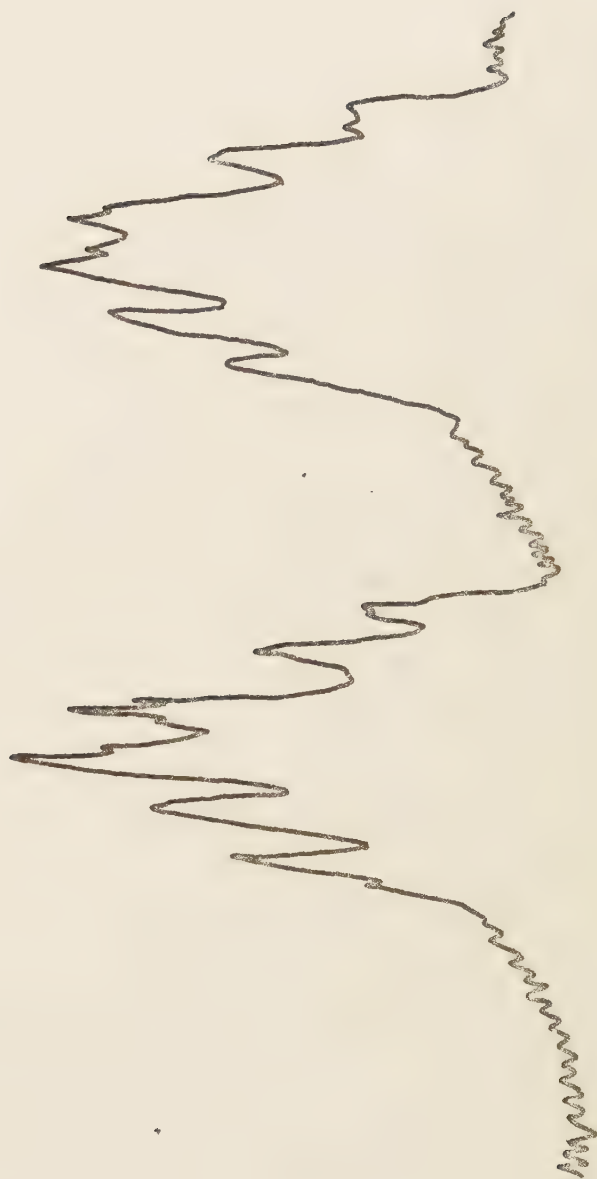
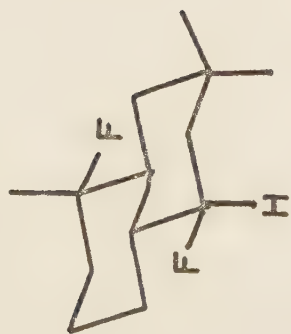
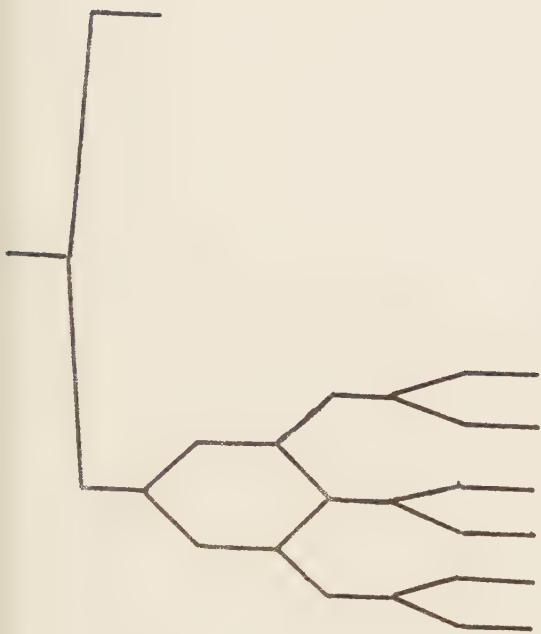


Il reste à déterminer la nature de la jonction des cycles A et B de cette décaline ainsi que la stéréochimie des substituants: CH_3 , F tertiaire et F secondaire.

4) Etude stéréochimique de 210

L'analyse des spectres RMN du fluor et du proton de 210 a permis de déterminer sans ambiguïté la nature équatoriale du fluor secondaire (voir partie B-1). Le proton géminé au fluor apparaît en RMN du proton sous forme d'un triplet dédoublé ($J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$): il est donc couplé de façon antipériplanaire, avec deux hydrogènes, dont l'un est à la jonction du cycle. Ceci amène à retenir pour le cycle B de 210 les 2 conformations suivantes :





Le spectre RMN montre en outre pour le fluor tertiaire un signal mal résolu ayant une largeur à mi-hauteur de 75Hz.

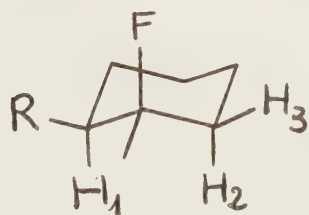
Ce fluor tertiaire est couplé avec un méthyle ($J=20$ à 22Hz) d'une part et avec 3 hydrogènes d'autre part. La constante de couplage entre le fluor et un hydrogène vicinal dépend de l'angle dièdre que font entre elles les liaisons C-F et C-H (101).

Pour un angle dièdre de 180° (couplage $^3J_{H_{ax}-F}$) elle est de 50Hz environ. Pour un angle dièdre de 60° (couplage $^3J_{H_{ax}-F}$ entre atomes synclinaux) l'estimation est plus délicate en raison de la faiblesse de ces constantes et de leur sensibilité aux faibles variations d'angle. M.RUDLER-CHAUVIN (81) observe pour $^3J_{F_{ax}-H_{eq}}$ des valeurs variant de 9 à 14,5Hz dans le cas d'un groupement $-\text{CH}_2-$ en α du carbone portant le fluor. Dans les fluoropyranosides, on a observé des valeurs plus faibles de l'ordre de 5Hz (98)(99). 210 étant plus proche d'un stéroïde que d'un pyranoside, on adoptera pour F_{Fe-Ha} une valeur de 10 à 15Hz. Pour un couplage J_{Fe-Ha} , on observe des valeurs allant de 8 à 13Hz (99) (100).

On peut donc retenir pour un angle dièdre de 60° des valeurs $^3J_{F-H}$ allant de 10 à 15Hz.

Pour déterminer la stéréochimie du fluor tertiaire, trois cas sont à envisager :

1er cas : Le fluor est axial et couplé avec 2 protons axiaux.

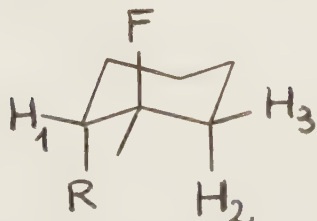


couplage avec 2 protons axiaux H_1 et H_2 :	$2 \times 50\text{Hz}$
couplage avec le méthyle géminé :	$20-22\text{Hz}$
couplage avec H_3 :	$10-15\text{Hz}$

Σ constantes de couplage = largeur à mi-hauteur

130 à 137Hz

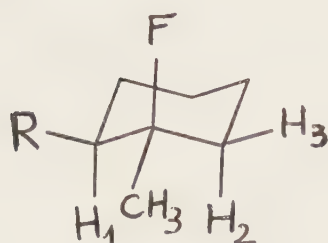
2ème cas : Le fluor est axial et couplé avec 1 seul proton axial.



couplage avec 1 proton axial H_2 :	50Hz
couplage avec le méthyle géminé :	20 à 22Hz
couplage avec H_1 et H_3 :	$2 \times (10 \text{ à } 15)\text{Hz}$

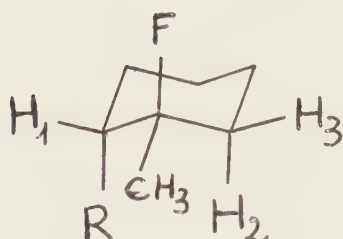
90 à 102Hz

3ème cas: le fluor est équatorial



couplage avec le méthyle géminé: 20 à 22Hz

couplage avec H_1, H_2, H_3 : $3 \times (10 \text{ à } 15) \text{ Hz}$

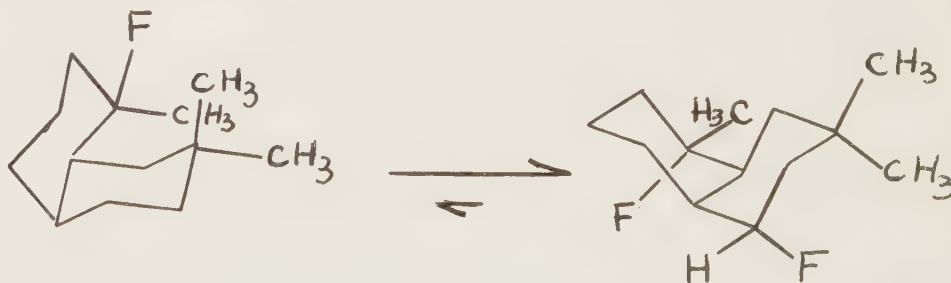


Largeur à mi-hauteur : 50 à 67Hz

La valeur observée de la largeur à mi-hauteur pour le signal du fluor tertiaire ($\Gamma=75\text{Hz}$) est compatible avec les 2ième et 3ième cas. L'atome de fluor n'est pas antipériplanaire par rapport à 2 protons.

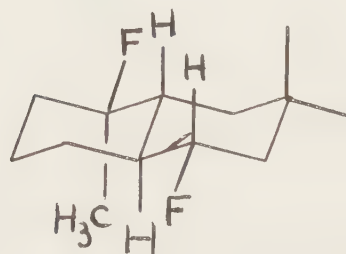
En résumé, la jonction des cycles A et B doit être telle que, dans le cycle B, le proton géminé au fluor soit antipériplanaire par rapport à deux protons et que, dans le cycle A, le fluor tertiaire ne le soit pas.

L'examen des modèles de Dreiding montre que ces deux conditions ne sont pas compatibles avec une jonction cis des cycles A et B.

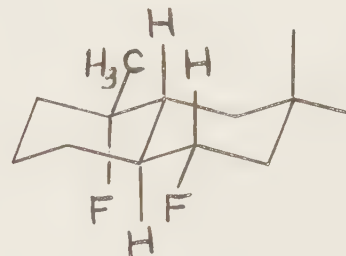


Si la condition relative à l'hydrogène géminé au fluor secondaire est satisfaite, la seconde nécessité que le fluor soit équatorial par rapport au cycle A et que le méthyl soit axial. Il y a alors une très forte interaction avec le méthyl axial du groupement gemdiméthyle de telle sorte que cette forme se transformera en son conformère où la condition sur le fluor secondaire n'est plus satisfaite.

En revanche, ces deux conditions peuvent être réalisées avec une jonction trans des cycles A et B.



T(a)



T(b)

La structure T (b) est à rejeter car elle ne satisfait pas à la seconde condition : le fluoè tertiaire est couplé de façon transdi-axiale avec deux protons.

La structure T (a) répond parfaitement au x deux condi-tions imposées.

La jonction trans des cycles A et B est ainsi établie.

L'examen du spectre RMN de la lactone 213, produit de dé-gradation du difluorure 210, corrobore ce résultat.

La défluorhydratation de 210 en 211 ne met pas en jeu le proton en jonction de cycle et n'affecte donc pas la nature de cette jonction. L'ozonolyse de 211 fournit la cétone 212 où la jonction des cycles restera trans car une trans-décalone-1, en l'absence de facteurs stéri-ques particuliers est plus stable qu'une cis-décalone-1 (106). La réaction de BAEYER-VILLIGER sur 212 conduit à la lactone 213. Or il est connu que cette réaction procède avec réten-tion de configuration [(102) à (105)]. La jonction de cycle dans la lactone 213 doit donc rester trans.

En effet, le proton géminé au groupe -OCOR apparaît en RMN à 4,20 millionièmes sous forme d'un multiplet mal résolu ayant une largeur à mi-hauteur de 28Hz. Cette valeur est caractéristique d'un couplage entre un hydrogène avec deux hydrogènes antipériplanaires.

La jonction des cycles A et B est donc bien trans.

Ainsi, la structure du difluorure 210 est établie sans am-biguïté: c'est le triméthyl-3,3,10α difluoro 5α,10β (H₁β) trans-bicyclo (4,4,0) décane, ou le triméthyl-3,3, 10β difluoro 5β,10α (H₁α) trans bicyclo (4,4,0) décane, son antipode.

5) Etude du mécanisme de réarrangement.

Dans le réarrangement de l'alcool β éthylénique 207 en difluorure 210, on note que les positions relatives du méthyle, qui est angulaire dans 207 et géminé à un fluor dans 210, et du groupement gem-diméthyle, restent identiques.

Le réarrangement pourrait donc procéder par ouverture du système bicyclique avec la rupture de la liaison C_1-C_6 et refermeture avec formation de la liaison C_2-C_7 . Dans une telle "image", le fluor secondaire proviendrait dans 210 de la position 5 où il serait tertiaire.

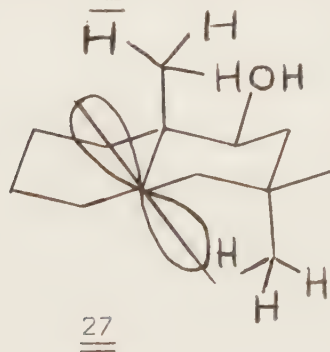
En fait, deux mécanismes sont possibles pour expliquer ce réarrangement :

1°) Addition de HF sur la double liaison de 207 et réarrangement de squelette consécutif à la déshydratation de l'alcool fluoré comme il vient d'être dit.

2°) Déshydratation avec un réarrangement du type homoallylique.

Examen du premier mécanisme.

La protonation de la double liaison de 207 conduit au carbocation 27. L'addition de l'anion F^- sur ce carbocation est régie par



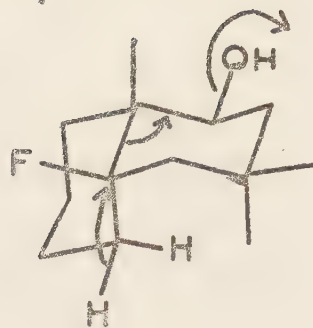
l'encombrement relatif des faces α et β .

L'axe de l'orbitale vacante selon lequel F^- approchera passe très près des hydrogènes du méthyle 4α et s'éloigne de ceux du méthyle angulaire: la face β apparaît la plus dégagée de telle sorte que l'anion fluorure attaque par cette face.

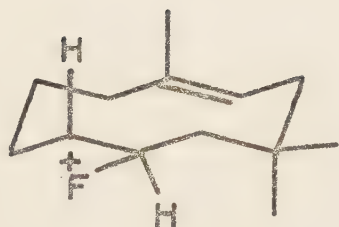
L'addition des éléments de HF sur la double liaison conduira donc principalement au dérivé fluoré 5β . Dans le cas de l'alcool 206 où les produits d'addition ont été isolés, on notait 80% d'attaque par la face β . Pour l'alcool 207, la face α est un peu moins encombrée, l'alcool étant équatorial et non plus axial mais on doit s'attendre à une prédominance de l'attaque par la face β , qui conduit au fluoro-alcool 28.



27



28

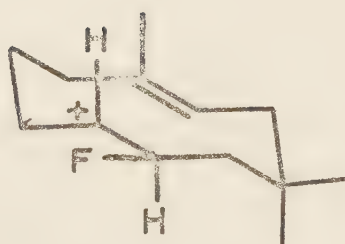


30



29

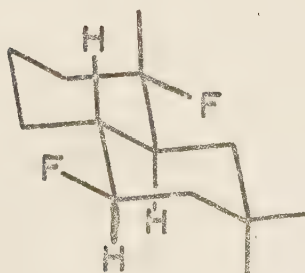
(III)



31



32

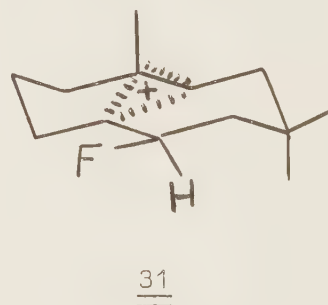
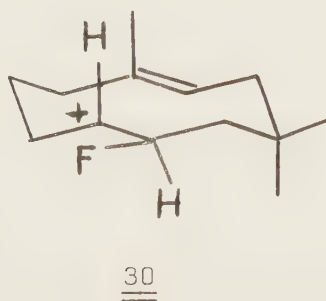


L'étape suivante du réarrangement est l'attaque de l'hydroxyde par un proton. L'élimination de la molécule d'eau se fait avec la migration concertée du chaînon ^{C₁-C₂}~~C₁-C₂~~ et celle également concertée de l'hydrure 7β pour conduire au carbocation 29.

Ce carbocation est déstabilisé par la présence du fluor qui pointe vers la double liaison et presque perpendiculairement à celle-ci. Cette distillation est d'ordre stérique et d'ordre électrostatique: les électrons π de la double liaison et les électrons p du fluor vont tendre à se repousser.

Le cation cyclodécényl est un système flexible: une simple rotation autour des carbones C₆ et C₇ conduit au carbocation 30 plus stable, l'atome du fluor se trouvant alors extérieur au cycle et éloigné au maximum de la double liaison. Cette rotation amène également une décomposition stérique entre l'hydrogène du carbocation secondaire et le méthyle α du groupe gemdiméthyle.

Le carbocation 30 est stabilisé par une participation transannulaire des électrons π de la double liaison qui correspond à la structure limite 31.



A la suite de la rotation autour de la liaison C₆-C₇, le fluor est devenu pseudo-équatorial.

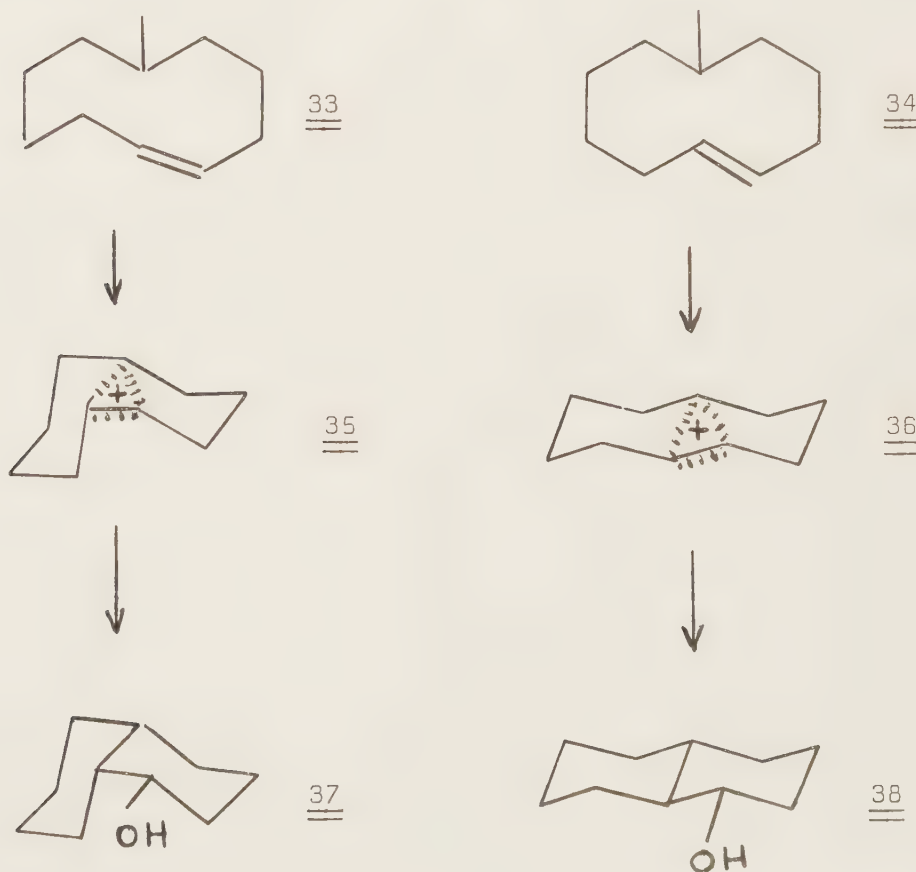
L'attaque de l'anion fluorure sur la double liaison de 30 31 concertée avec formation de la liaison C₂-C₇ conduit à la fermeture d'un système bicyclique 32 où l'atome de fluor ainsi introduit est équatorial. (32 est l'antipode optique de 210).

Un tel mécanisme rend bien compte du produit obtenu et de la stéréochimie (jonction des cycles trans et position équatoriale des deux atomes de fluor).

Discussion.

La dernière partie du réarrangement qui consiste en l'attaque de l'anion fluorure sur le carbocation cyclodécényle 30 $\leftrightarrow$ 31 est très vraisemblable. Des réactions semblables sont connues.

Ainsi, la solvolysé des paranitrobenzoates des cis et trans cyclo décène-5 yle 33 et 34 conduit stéréospécifiquement aux alcools équatoriaux 37 et 38 probablement via les ions pontés 35 et 36.

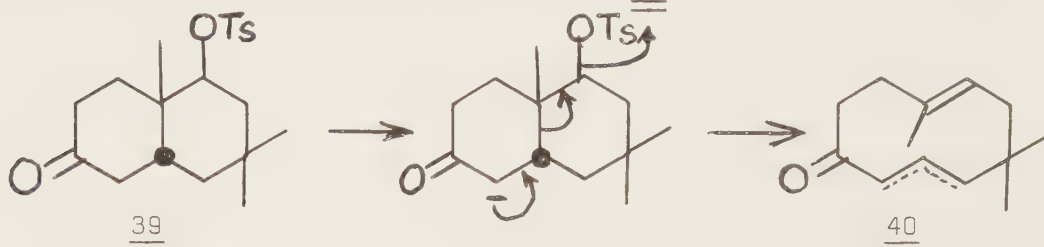


La solvolysé de 33 et 34 est respectivement 5 fois et 1500 fois plus rapide que les dérivés saturés correspondants (107).

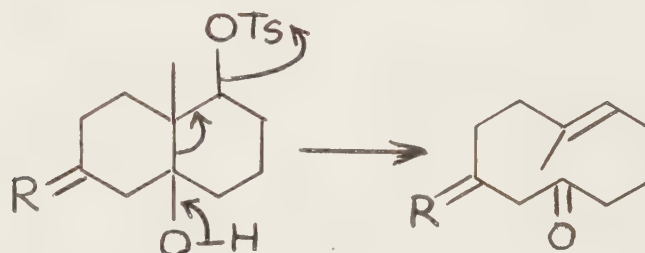
La première partie du réarrangement (déshydratation de l'alcool fluoré 28 avec migration concertée de la liaison 1,6 en 1,2 et de l'hydrure 7 β pour conduire au carbocation 29) est plus difficile à expliquer car on ne voit pas à priori le moteur d'une telle réaction.

Des mécanismes semblables ont été proposés pour expliquer des produits d'élimination de tosylates en milieu alcalin.

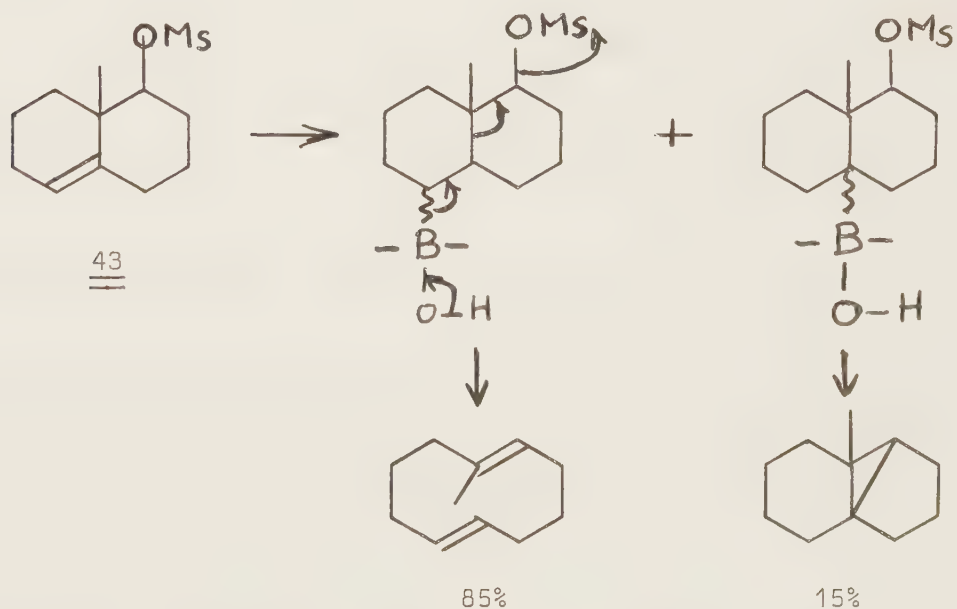
Ainsi, le céto-tosylate 39 traité par le tertiobutylate de potassium se réarrange en le mélange de diénones 40 (108) selon le schéma :



L'hydroxytosylate 41 en présence de t-BuOK se réarrange en l'énone 42 (109).

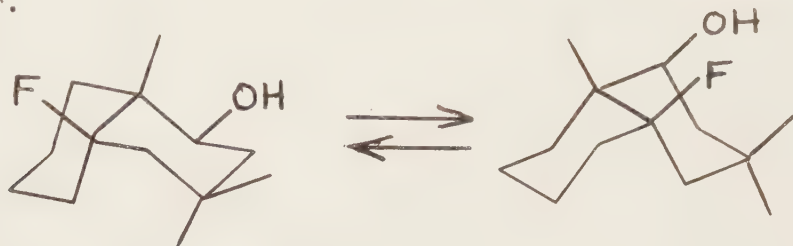


Un autre exemple est fourni par l'élimination d'organoboranes du mésylate 43 (110) (111).



En milieu alcalin, ce réarrangement conduit à un cyclo décadiène-1,6. En milieu acide, un intermédiaire diénique de ce type ne peut être retenu car l'obtention de 210 par cyclisation intra-annulaire nécessiterait une addition anti-Markovnikov. Or il est bien connu que HF réagit sur les oléfines fluorées pour donner un composé gemdifluoré (112).

Le moteur de la réaction est peut-être d'ordre stérique: le produit cinétique d'addition de HF sur la double liaison conduit à la forme "stéroïde" stériquement défavorisée à cause d'une interaction diaxiale 1,3 très forte. Son conformère du type non stéroïde présente lui trois interactions diaxiales 1,3 entre le méthyl axial du groupement gem-diméthyle, l'hydrolyse qui existe dans HF sous forme protonée et l'atome de fluor.



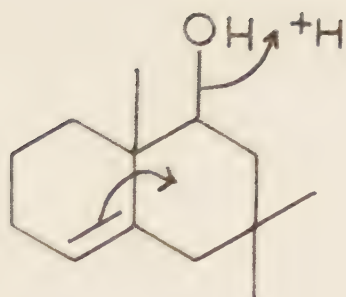
La forme "non stéroïde" n'apparaît pas plus stable dans le milieu réactionnel que la forme "stéroïde".

La déshydratation concertée avec la migration de la liaison C_1-C_6 et celle de l'hydrure 7β conduit finalement à une décompression stérique dans l'ion 30 $\leftrightarrow$ 31. La cyclisation ultérieure donne le difluorure 210 ($\equiv$ 32), où la jonction des cycles A et B est trans (jonction thermodynamiquement favorisée (106)) et où les 2 fluors sont équatoriaux (répulsion électrique du type dipole-dipole minimale).

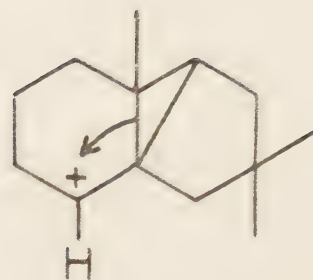
Examen du second mécanisme. (réarrangement homoallylique).

Dans l'alcool 207, la double liaison $\Delta 6$ et la fonction hydroxyle sont convenablement placés pour un réarrangement homoallylique. La participation de la double liaison à la déshydratation de la fonction alcool conduit intermédiairement au cation cyclopropyl carbonium 43.

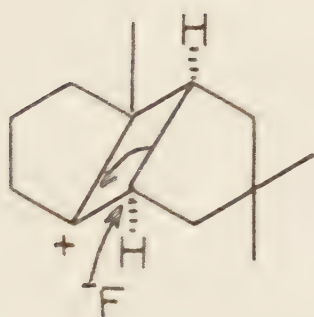
La conformation privilégiée de cet ion carbonium est celle où le plan du carbocation ($C_6-C_7-C_8$) est perpendiculaire au plan du cyclopropane (113) et bissecteur de ce plan (114) (115). Cela conduit à retenir pour le cycle A une conformation bateau où les carbones C_{10} et C_7 occupent les positions proue et poupe.



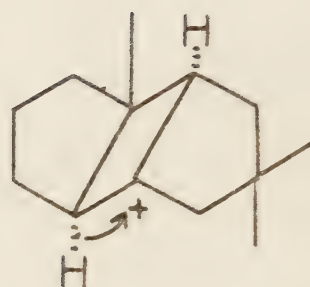
207



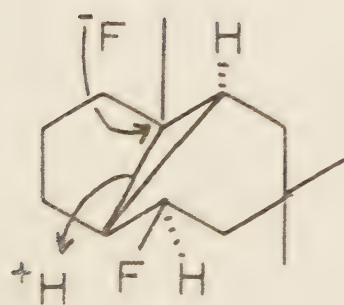
43



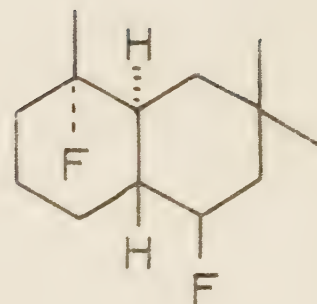
45



44



46



32

Dans une telle conformation l'ion cyclopropylcarbinyle 43 se réarrange par migration du chaînon C_1-C_6 en C_1-C_7 pour donner l'ion cyclobutonium 44.

Cet ion est très tendu à cause d'une jonction trans des noyaux cyclopentanique et cyclobutanique. Une migration cis 1,2 d'hydrogène de C_7 vers C_6 conduit au carbocation 45 plus stable: la jonction cyclobutane-cyclopentane est alors cis. La migration de la liaison C_2-C_6 en C_2-C_7 avec l'introduction concertée d'un anion fluorure en C_6 conduit au cyclopropane α fluoré 46.

Dans le milieu, ce cyclopropane se protone sur la tranche C_1-C_7 sur la face α , la plus dégagée. L'attaque de l'anion fluorure se fait alors par la face α' sur le carbone C_1 portant le méthyle et conduit à la trans décaline 32.

L'introduction du proton doit être orientée par la présence d'un atome de fluor sur la face β . Le fluor est lié dans l'acide fluorhydrique par liaison hydrogène à une chaîne du polymère (HF)_n. La chaîne se trouvera orientée sur la face β de la molécule de sorte que le proton attaquant la liaison C_1-C_7 du cyclopropane s'introduira par cette face.

Un tel mécanisme rend donc également compte de la stéréochimie du produit difluoré 210.

Il n'est pas possible de trancher avec certitude entre les deux mécanismes possibles: ils impliquent la même migration d'hydrogène de C_7 vers C_6 et potentiellement le même intermédiaire qui est un carbocation ponté 31 dans le premier mécanisme et un cyclopropane protoné 47 dans le second.

Troisième partie.

Réarrangement de la prégnénolone
dans l'acide fluorhydrique anhydre.

F.X. JARREAU et coll. (27) (28) ont étudié la transposition d' amino-3 prégnène-5 ones-20 51, 53, 54 dans l'acide sulfurique pur à 0° en amino-3 bis nor-18,19 diméthyl-5β, 14β prégnène-13(17) one-20.

La stéréochimie en C₁₀ de ces dérivés dépend de la configuration initiale de la fonction amine en C₃.

Ainsi l'holamine 51 (amine 3α) conduit quantitativement, par une transposition spinale concertée, à la cétone conjuguée 52 où la jonction des cycles est trans (10αH).

La méthylholaphylline 53 et l'holaphylline 54 (amines 3β) conduisent principalement par transposition aux produits 55 et 56 où la configuration des cycles A et B est cis (10βH). Ici, la transposition ne peut être totalement concertée à cause de la très forte interaction entre le groupement amino et le méthyle 19 qui migre.

On a étudié, à titre de comparaison, le réarrangement dans l'acide fluorhydrique anhydre de la prégnénolone 300, homologue hydroxylé de l'holaphylline.

I - Action de HF anhydre sur la prégnénolone 300

1) Description de la réaction.

Une solution de prégnénolone 300 dans le chlorure de méthylène refroidie à -70° est versée dans une solution saturée d'acide fluorhydrique dans le chlorure de méthylène également maintenue à -70°. Après 8 heures de réaction, le milieu est extrait et le brut est chromatographié sur gel de silice.

- Un mélange éther de pétrole-éther (70-30) élue une fraction non hydroxylée (5% en poids).
- Un mélange éther de pétrole-éther (65-35) élue un mélange complexe d'alcools (fraction A - 12% en poids).
- Un mélange éther de pétrole-éther (60-40) élue tout d'abord l'alcool fluoré 302a (11% en poids) puis l'alcool fluoré 301a qui est le produit principal de la réaction (72% en poids).

La fraction A se révèle être un mélange complexe d'alcools inséparables par chromatographie sur colonne de gel de silice. La séparation de ces alcools est plus aisée au niveau des acétates.

Une chromatographie sur couche mince répétée 4 fois montre que la fraction A acétylée est un mélange de 5 acétates.

La fraction A comprend donc 5 alcools de réarrangement. On a pu, via les acétates, en isoler trois purs et établir la structure de deux d'entre eux 305a et 306a.

2) Etude des produits de la réaction.

a) Structure de 301a.

L'alcool fluoré 301a, produit principal de la réaction de HF sur la prénénolone 300, se forme dans une proportion de 72%. Ses caractéristiques physiques sont celles de l'hydroxy-3 β fluoro-5 α prénanone-20 décrites par BOWERS et coll. (116).

<u>301a</u>	hydroxy-3 β fluoro-5 α prénanone-20 de BOWERS (116)
F = 186 - 188°	F = 188 - 189°
$\alpha_D = +95^\circ$	$\alpha_D = +105^\circ$

L'acétate 301b fond à 190-191° tandis que celui de BOWERS fond à 194-196°.

301a est donc bien l'hydroxy-3 β fluoro-5 α prénanone-20, produit d'addition de HF sur la double liaison de la prénénolone 300 par la face α .

b) Structure de 302a

302a est un alcool fluoré qui conduit par oxydation selon JONES (46) à la cétone fluorée 303. Celle-ci, traitée par l'acétate de sodium dans le méthanol à reflux, donne la cétone α - β éthylénique 304 (IR: 1705, 1680, 1620cm⁻¹) qui se révèle identique à la progestérone.

<u>304</u>	Progestérone
F = 126 - 128°	F = 126 - 128° (116) F = 127 - 131° (117)
	F _{mélange} = 126 - 128°
$\alpha_D = +176^\circ$	$\alpha_D = +172 \text{ à } +182^\circ$ (117)

L'alcool 302a est donc fluoré en C-5 tout comme 301a : 301a étant le dérivé fluoré 5 α , 302a est nécessairement le dérivé fluoré 5 β .

La configuration de l'atome de fluor est déduite du spectre RMN de 302b ainsi que des courbes de D.C. de l'alcool 302a et de la cétone 303.

Spectre RMN de 302b

Le proton géminé au groupement acétate apparaît à 5,03 millionièmes sous forme d'un multiplet fin ayant une largeur à mi-hauteur de 7,5Hz: l'acétate est donc axial. Le fluor en C-5 est donc nécessairement β .

D.C. de 302a et 303.

Le groupe méthylcétone de l'alcool fluoré 302a possède en D.C. un effet Cotton $\Delta\epsilon=+3,34$ à 295nm.

La dicétone fluorée 303 possède à cette même longueur d'onde un effet Cotton $\Delta\epsilon=+3,32$.

Si l'on postule l'additivité des effets des chromophores cétoniques en C₃ et C₂₀, on peut déduire de ces deux valeurs celle de la constitution du chromophore en C₃: cette valeur est pratiquement nulle.

R. JACQUESY a effectivement observé par la fluoro-5 β cholestanone-3 un effet Cotton nul (36).

Ceci confirme donc la stéréochimie 5 β du fluor dans 302a. A titre de comparaison, la fluoro-5 α cholestanone-3 a, dans le dioxanne un effet Cotton de +0,74 (36).

302a est l'hydroxy-3 β fluoro-5 β prégnanone-20.

301a et 302a sont les produits d'addition de HF sur la prégnénolone, l'un par la face α , l'autre par la face β .

c) Etude de la structure de l'alcool de réarrangement 305a

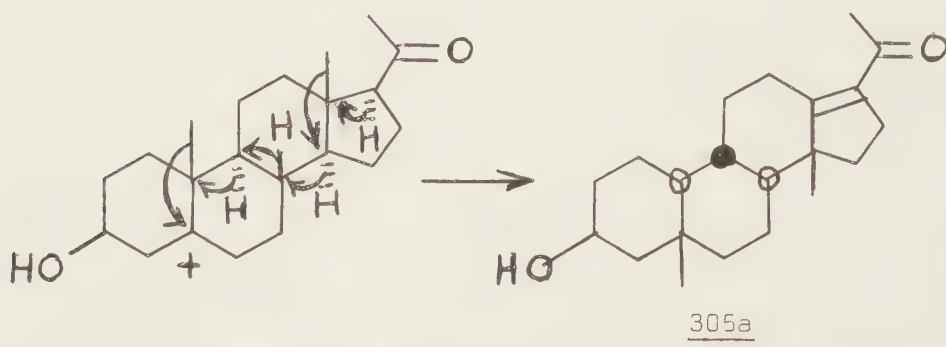
Un des produits de la fraction complexe A présente en IR les bandes caractéristiques d'une cétone α,β éthylénique. Ce produit 305a a pu être isolé pur sous forme de son acétate 305b. Il se forme dans une proportion de 2% par rapport au produit de départ et dans une proportion de 17% par rapport à fraction d'alcools réarrangement A.

Etude de 305b.

En IR 305b présente un maximum d'absorption à 257nm avec un coefficient d'extinction moléculaire $\epsilon_{\text{max}} = 11960$, caractéristique d'un acétyl-cyclopentène.

En RMN, 305b ne présente pas de proton oléfinique. De plus, le méthyle 21 est déplacé vers les champs faibles ($\delta = 2,22$ millionièmes).

Tous ces caractéristiques indiquent une cétone α,β éthylénique dont la double liaison est tétrasubstituée. 305a pourrait donc se former à partir du carbocation obtenu par protonation de la double liaison de la prégnénolone par un réarrangement de type spinal selon le schéma suivant.



Etude de la jonction des cycles A et B.

En RMN

Si 305a se forme par un réarrangement spinal concerté, la migration 1,2 du méthyle-19 de C_{10} vers C_5 entraîne le passage de l'hydroxyle en C-3 de la position équatoriale à la position axiale.

En RMN, le proton géminé à l'hydroxyle donne à 4,08 millionièmes un multiplet fin ayant une largeur à mi-hauteur de 8Hz. Dans 305b, le proton géminé à l'acétate donne à 5,04 millionièmes un multiplet ayant également une largeur à mi-hauteur de 8Hz. Les groupements hydroxyle dans 305a et acétate dans 305b sont donc axiaux.

En D.C.

L'oxydation de 305a par le réactif de JONES (46) conduit à la dicétone 307 qui présente en IR en plus des bandes à 1680, 1655 et 1615cm^{-1} , une bande à 1715cm^{-1} . Le cycle A est donc resté hexaatomique dans le réarrangement.

La courbe de D.C. de cette dicétone 307 en solution dans le dioxanne donne un effet Cotton $\Delta\epsilon = -1,38$ à 295nm. L'hydroxycétone 305a ne présente pas d'absorption chimique différentielle. L'effet Cotton ($\Delta\epsilon = -1,38$) présenté par la dicétone 307 est donc entièrement dû à la contribution du chromophore en C_3 : cette valeur négative est en accord avec une jonction trans des cycles A et B.

La même dicétone a été également obtenue par JARREAU et coll. (27) (28). On a pu comparer la dicétone 307 avec un échantillon authentique.

Le tableau suivant rassemble les caractéristiques physiques de la dicétone 307 et de la dicétone JARREAU.

Ces deux produits ont même R_F en chromatographie sur couche mince.

	Dicétone <u>307</u>	Dicétone JARREAU	Réf.
<u>F</u> *	99°-100° $F_{\text{mél.}} = 100-102^\circ$	103°	
<u>α_D</u> (CHCl ₃)	+ 19°	+ 18°	
IR	1715, 1680, 1655 1615 solvant CCl ₄	1704, 1670, 1645, 1610 solvant CHCl ₃	(28)

* Note : cette dicétone recristallise très difficilement de l'hexane. Initialement, JARREAU et coll. n'avait pu l'obtenir cristallisée.

UV λ_{max} ϵ	256nm 11300	256nm 12100	
RMN CH_3 5 β CH_3 14 β CH_3 21	0,83 (s) 1,01 (s) 2,22 (s)	0,83 (s) 1,01 (s) 2,22 (s)	(28)
D.C. λ à $\pm 2\text{nm}$ 295 303 312	$\Delta\epsilon = -1,38$ $\Delta\epsilon = -1,38$ $\Delta\epsilon = -0,86$	$\Delta\epsilon = -1,43$ $\Delta\epsilon = -1,41$ $\Delta\epsilon = -0,80$	

La dicétone 307 est donc bien identique à l'échantillon authentique fourni par JARREAU. La jonction des cycles A, B, C et D est donc du type trans-anti-trans.

L'alcool 305a résulte d'un réarrangement spinal concerté du carbocation issu de la prégnénolone (ou de la paire d'ions carbocation-anion fluorure).

d) Etude de la structure de l'hydroxycétone 306a

L'hydroxycétone 306a se forme dans la réaction de HF sur la prégnénolone avec un rendement de 3% par rapport au produit de départ. Cette hydroxycétone représente environ 25% de la fraction A d'alcools réarrangés.

L'analyse élémentaire révèle que 306a possède une double liaison. Le spectre RMN ne montrant pas de proton oléfinique, cette double liaison est tétrasubstituée.

Etude du spectre RMN de 306a

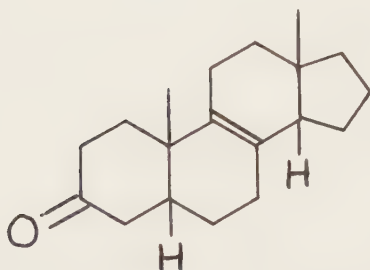
Le proton géminé à l'hydrolyse donne à 3,86 millionsièmes un triplet large ayant une largeur à mi-hauteur de 23Hz.

L'alcool est donc équatorial.

Les méthyles 19, 18 et 20 donnent respectivement des singulets à 1,13, 0,84 et 2,11 millionnières.

Le déplacement chimique du méthyle 18 (0,84 millionnières) semble indiquer une jonction cis des cycles C et D.

MAMLOK (122) indique que le déplacement chimique du méthyle-18 dans 57 est de 57,5Hz. En admettant que les modifications



57

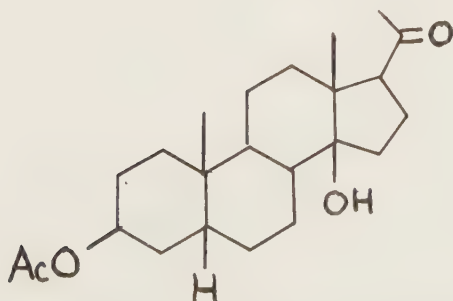
structurales dans la substitution en C₁₀ et C₅ influent relativement peu sur le déplacement chimique du méthyle 18, on peut estimer la valeur de ce déplacement chimique dans 306a. La valeur de 57,5Hz doit être modifiée par la présence d'un -C-CH_3 (-6Hz) en 17 β et par la présence d'un groupement hydroxyle en 3 à la place d'une cétone (-2Hz). D'où une valeur estimée de

49,5Hz pour le déplacement chimique du méthyle-18. La valeur lue sur le spectre est de 50,1Hz.

Etude de 306a en D.C.

La cétone en 20 présente en D.C. un faible effet Cotton positif ($\Delta\epsilon=+0,45$ à 295nm) alors qu'un effet Cotton fortement positif est d'habitude associé à ce type de chromophore ($\Delta\epsilon \approx +3,40$ pour les dérivés de la prégnénolone). Mais on sait que les stéroïdes présentant un -C-CH_3 17 β avec une jonction C/D cis 14 β H ont un effet Cotton plus faible que celui de leur isomère C/D trans 14 α H.

Ainsi 58 présente en D.R. une amplitude moléculaire $a = +39,1$ ce qui correspond à $\Delta\epsilon=+0,97$ (123).



58

Les exemples de stéroïdes où la méthylcétone est 17 β avec une jonction cis des cycles C et D sont peu nombreux.

La faible valeur positive de l'effet Cotton du chromophore en 20 indique une jonction cis des cycles C et D.

Etude de la dicétone 308 en D.C.

Cette dicétone 308 est obtenue par oxydation chronique de 306a selon JONES (46).

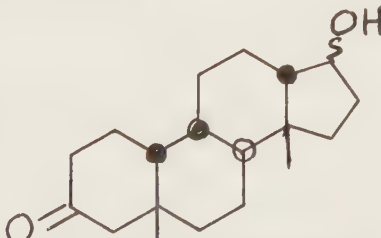
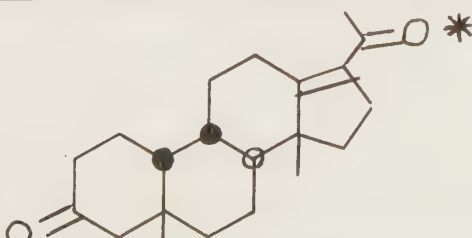
L'effet Cotton de cette dicétone peut être regardé comme la somme des effets Cotton de chacun des chromophores. L'effet Cotton du chromophore en C_3 sera donné par la différence entre l'effet Cotton de la dicétone 308 et l'effet Cotton de l'hydroxycétone 308.

La contribution du chromophore en C_3 est : $\Delta\epsilon = +0,71$ à 295nm.

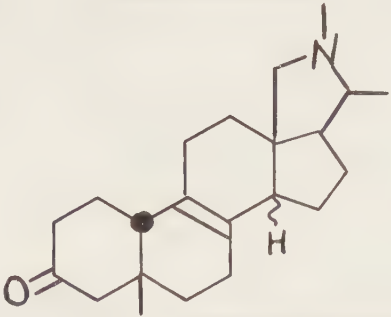
Une telle valeur n'est pas compatible avec un squelette type cholestanone-3 ($\Delta\epsilon = +1,27$) et avec un squelette type coprostanone-3 ($\Delta\epsilon = -0,50$). Elle est plus compatible avec une céto-3 méthyl-5 β nor 19 stéroïde. Une valeur positive du D.C. pour un tel squelette est un accord soit avec une fusion A/B trans-(CH₃ 5 α , H 10 β) de type cholestane, soit avec une fusion A/B cis, conformation type isoconessine dans laquelle le méthyle 5 β est équatorial et l'H 10 β est axial par rapport au cycle A (118). Le méthyle 19 étant β dans le produit de départ, il se retrouve nécessairement β après avoir migré.

La jonction des cycles A et B est donc cis et de type isoconessine.

On relève dans la littérature les exemples suivants :

λ à $\pm 3nm$	285	295	305	315	Réf.
	-	+0,51	+0,51	+0,31	(27) (28)
	+0,59	+0,70	+0,70	+0,40	(28)

* Note : l'effet Cotton du chromophore en C_{20} est nul.

	+0,53	+0,59	+0,59	+0,34	(118) (119)
Contribution du céto-3 de <u>308</u>	+0,67	+0,71	+0,65	+0,31	ce travail

Nos valeurs sont en accord satisfaisant avec les données de la littérature: dans 306a, la jonction des cycles est donc cis avec l'alcool en 3 β équatorial, le méthyle 5 β équatorial et l'hydrogène 10 β axial, par rapport au cycle A.

Etude de la position de la double liaison tétrasubstituée.

La double liaison réagit très lentement avec le tétroxyde d'osmium: au bout de 15 jours, 50% seulement de l'oléfine ont réagi. La coupure de l' α glycol par l'acide périodique est tout aussi lente. Nous avons effectué la réaction de coupure par le tétroxyde de ruthénium. La réaction est alors beaucoup plus rapide.

Le tétroxyde de ruthénium est préparé par l'oxydation du dioxyde de ruthénium par le métaperiodate de sodium (120). Cette réaction nécessite un dioxyde de ruthénium fraîchement précipité, le produit commercial "FLUKA" ne réagissant pas dans les conditions de la réaction.

Le dioxyde de ruthénium est attaqué par fusion alcaline à la potasse. Celui-ci se dissout à l'état de ruthénate IV. Par neutralisation de la solution alcaline, le dioxyde de ruthénium précipite. A la solution obtenue, on ajoute une solution aqueuse de métaperiodate de sodium. Le tétroxyde de ruthénium ainsi formé est extrait au tétrachlorure de carbone.

La coupure de la double liaison nécessite la protection de la fonction hydroxyle par un ester, RuO_4 oxydant les alcools en cétone.

L'hydroxycétone 306a est réduite par LiAlH_4 en le mélange de diols 309. Ces diols sont acétylés pour obtenir le mélange de diacétates 310. Ces diacétates sont traités par RuO_4 dans CCl_4 . Le spectre IR du produit brut montre une bande à 1700cm^{-1} . Traité en milieu acide ou en milieu basique, le produit précédent donne un produit brut, présentant en IR une bande à 1655cm^{-1} , caractéristique d'une cétone $\alpha\beta$ éthylénique. Selon SNATZKE et FEHLHABER (121), ces 2 réactions caractérisent une oléfine $\Delta^8(9)$, la dione de coupure se cyclisant en milieu acide ou basique pour donner une cyclohepténone. La dione de coupure d'une oléfine $\Delta^9(10)$ ne se cyclise pas en milieu acide.

Ainsi la réaction de coupure indique que la double liaison est en $\text{C}_8\text{-C}_9$.

Mécanisme de formation de 306a

La formation de l'hydroxycétone 306a à partir de la prégnénolone ne peut être une réaction concertée. Elle nécessite le passage par la formation d'une oléfine $\Delta^9(10)$ 311, intermédiaire du type WESTPHALLEN. La protonation de cette oléfine par la face α conduit au carbocation en C_9 312 qui évolue vers le carbocation en C_{14} 313 par un mécanisme concerté ou non. Cette étape réalise un gain d'énergie en détruisant la tension créée par une jonction trans des cycles C et D. La déprotonation de 313 en 314 puis la reprotonation de l'oléfine en C_{14} réalise dans 315 une jonction cis des cycles C et B thermodynamiquement favorisée. La déprotonation de 315 conduit à l'oléfine 306a.

Le réarrangement de la prégnénolone en l'hydroxycétone 306a dans l'acide fluorhydrique est semblable à celui de la conessine en alloconessine et isoconessine (118) (119). On ignore cependant dans ce dernier réarrangement si la nature de la jonction des cycles C et D n'a pas été modifiée.

Un réarrangement du type 313 $\rightarrow$ 306a a déjà été observé par MAMLOK (122). Celui-ci a montré que, lors de la déshydratation de l'hydroxy 14 α androstanone-3, la formation de la double liaison $\Delta^8(9)$ était favorisée dans le cas d'une jonction cis des cycles A et B.

3) Conclusion.

La transposition de la prégnénolone dans l'acide fluorhydrique anhydre conduit à 12% de produits réarrangés dont 2% de l'hydroxy-énone 305a qui résulte d'un réarrangement spinal total concerté.

L'hydroxycétone 306a qui se forme avec un rendement de 3% ne peut résulter d'un réarrangement totalement concerté. Si l'on veut "forcer" le réarrangement en effectuant la solvolysé à -40°C dans l'acide fluorhydrique anhydre de l'hydroxy-3β fluoro 5α prégnanone-20 301a, on obtient l'hydroxycétone 306a avec un rendement de 80%.

Le comportement de la prégnénolone dans l'acide fluorhydrique est donc très différent de celui de l'holamine et de l'halophylline dans l'acide sulfurique, ces derniers se réarrangeant totalement.

II - Comparaison du rôle respectif des acides fluorhydrique et sulfurique purs dans le réarrangement spinal d'une prégnanone-20.

1) Propriétés physiques de l'acide fluorhydrique et de l'acide sulfurique.

Acide fluorhydrique (56) (57) (58).

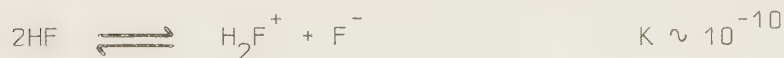
- L'acide fluorhydrique est un excellent solvant ionisant. La constante diélectrique du liquide pur à 0° est de 83,6.

- Le point de fusion est de -83°C et le point d'ébullition est de +19,5°C.

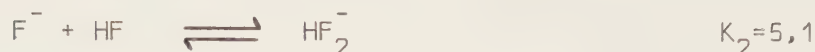
- Dans l'acide cristallisé, HF est lié par de fortes liaisons hydrogène en un polymère -réésentant une structure de zig-zag infini.



- A l'état liquide pur, HF est peu dissocié.



En solution aqueuse diluée, HF est un acide faible contrairement aux autres acides minéraux.



Dans des solutions concentrées (5-15M) HF devient un acide fort.

La valeur de la fonction d'acidité selon HAMMET H_0 de l'acide fluorhydrique pur est de -10,2. (59). Son domaine d'acidité s'étend entre -15 et -5 en $\text{pK}_{\text{H}_2\text{O}}$ (60).

Acide sulfurique. (61)

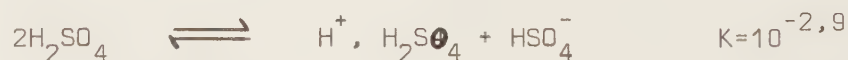
- La constante diélectrique de l'acide sulfurique est très élevée, $\epsilon=101$ à 25° .

- Le point de fusion de l'acide sulfurique est de $+10,5^\circ\text{C}$.

- A l'état cristallisé, l'acide sulfurique est fait de tétraèdres SO_4 fortement liés entre eux par des liaisons hydrogène.

La distance de deux oxygènes liés par liaisons hydrogène dans H_2SO_4 à 97% est de $2,85 \text{ \AA}$.

- L'acide sulfurique anhydre est très dissocié comparativement à HF :



Le domaine dans lequel on peut faire des réactions acide base s'étend donc sur 3 unités de pK. Son domaine d'acidité s'étend entre -13 et -10 en $\text{pK}_{\text{H}_2\text{O}}$ (61).

La valeur de la fonction d'acidité H_0 selon HAMMET est de -11,12 pour l'acide pur (62). Elle est un peu plus élevée que pour HF pur.

Les propriétés physiques de HF et de H_2SO_4 purs sont très comparables hormis l'étendue de leur domaine d'acidité.

2) Comportement de HF et de H_2SO_4 purs dans le réarrangement spinal de prégnanone-20.

La prégnanone-20 dissoute dans un milieu acide se protone. La forme protonée de la cétone 62 conduit par arrachement d'un proton à la forme émol 63, de telle sorte que la cétone va se trouver en équilibre avec sa forme émol.

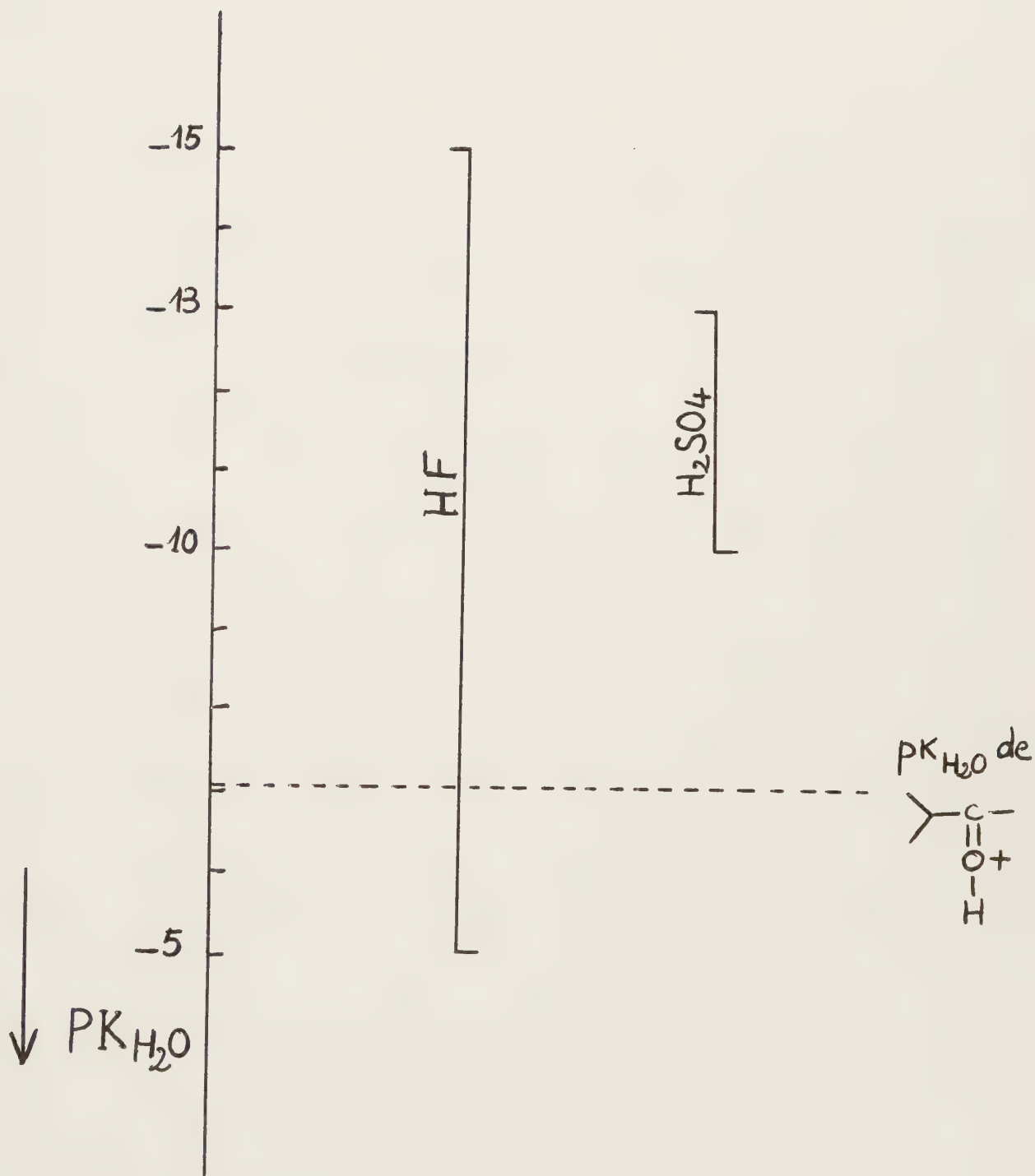
L'existence de cette forme émol favorise dans le réarrangement spinal la migration du méthyle 18 de C_{17} vers C_{14} .

Le carbocation en C_{17} 65 Ainsi obtenu est plus stable que le carbocation en C_{14} 64, le premier étant stabilisé par résonance. La déprotonation de 65 conduit à l'ène-13(17) one-20.

Ainsi l'obtention d'un réarrangement spinal total va dépendre de la basicité de la cétone dans le milieu acide.

On a choisi pour modèle de la prégnénone-20 la méthyl isopropylcétone (B) dont le pK de l'acide conjugué est connu ($pK_{H_2O}^{BH^+} = -7,1$) (124).

On voit dans le diagramme suivant que cette valeur de pK se situe dans le domaine d'acidité de HF mais non dans le domaine d'acidité de H_2SO_4 . Dans l'acide sulfurique anhydre, la cétone existera totalement sous sa forme acide, c'est-à-dire sous forme protonée, car au-delà de la limite basique du solvant, il ne peut exister de base plus forte que la base du solvant.



Domaines d'acidité
de HF et H_2SO_4

Il n'en sera pas de même pour l'acide fluorhydrique anhydre, le pK_{H_2O} de l'acide conjugué se trouvant dans le domaine d'acidité de HF.

Quand on dissout la base cétone dans l'acide fluorhydrique, le pH atteint est donné par la formule :

$$pH = \frac{1}{2} [pK_{HF} + pK_{BH^+} + \log [C]]$$

C étant la concentration initiale en base. Dans nos expériences, la concentration initiale en cétone est environ 1 M. La dissolution de la base dans l'acide fluorhydrique anhydre conduit à un pH de 9.

Or,



$$pK_{BH^+} = pH - \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

L'application numérique de cette formule conduit à un rapport $\frac{[B]}{[BH^+]} = 10$.

Donc, dans l'acide fluorhydrique anhydre on a environ 10% de cétone protonée contre 100% dans l'acide sulfurique pur.

Si les pouvoirs d'arrachement d'un proton par F^- et HSO_4^- sur la forme résonante de la cétone protonée sont comparables, on aura beaucoup plus de forme énol dans l'acide sulfurique que dans l'acide fluorhydrique. H_2SO_4 pur apparaît plus émolisant que HF, ce qui explique que l'on ait 100% de réarrangement spinal total de la prégnénone-20 dans l'acide sulfurique contre 2 à 3% dans l'acide fluorhydrique anhydre.

Le calcul de la concentration de la cétone protonée dans HF est approché car :

- on ignore la valeur exacte du pK de l'acide conjugué de la prégnénone-20.

- on a traité le problème comme si le milieu était homogène. Or HF est peu soluble dans le chlorure de méthylène. Le calcul reste exact si tout le stéroïde est solubilisé dans HF. En fait, on ignore le coefficient de partage entre le chlorure de méthylène et l'acide fluorhydrique.

Quatrième partie.

Etude comparative.

Le des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 103 et la prégénolone 300 subissent dans l'acide fluorhydrique une transposition spinale avec des rendements différents, tandis que l'hydroxy-2 β triméthyl 4,4,10 β bi-cyclo (4,4,0) décène-6 207 se réarrange selon une autre voie.

On examinera dans cette partie, à la lumière des résultats exposés dans les 3 premières parties, les facteurs susceptibles de gouverner le réarrangement spinal d'un système polycyclique.

Facteurs thermodynamiques.

1) Tension créée par la jonction trans des cycles C et D.

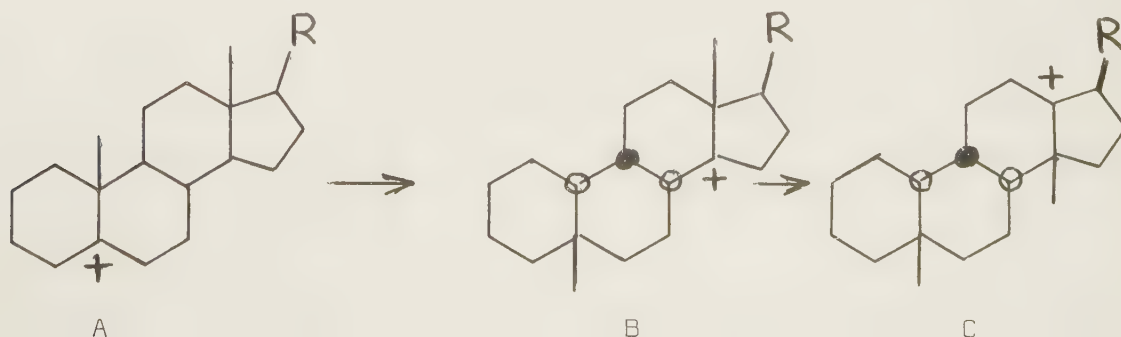
La jonction trans des cycles C et D des stéroïdes introduit une déformation des angles de liaison (tension angulaire de BAYER) ainsi qu'une torsion de ces cycles (tension de PFITZER).

L'énergie de tension et de torsion des cycles C et D a été estimée à une valeur comprise entre 4,4 et 6,1 kcal/mole (130).

De nombreux auteurs ont vu dans l'existence de cette tension l'origine du réarrangement spinal (131) (132) (32), qui conduit dans tous les cas étudiés, exceptés ceux observés au laboratoire, à des oléfines $\Delta^8(14)$ et $\Delta^{13}(17)$.

La déformation des cycles C et D affecte la valeur des angles dièdres définis par BUCOURT (127) à la jonction des cycles C,B et A de sorte que, par transmission conformationnelle (128) (129), la tension intracyclique se fait sentir jusqu'au niveau des cycles A et B.

Le réarrangement spinal du squelette stéroïde qui, du carbocation en C₅ A, conduit de proche en proche au carbocation en C₁₄ B (transposition spinale partielle) et au carbocation en C₁₃ C (transposition spinale totale) entraîne la suppression de cette énergie de tension et de torsion des cycles C et D.



2) Nature de la fonction en C₁₇

Si la fonction en C₁₇ peut jouer le rôle de "piège" vis-à-vis du carbocation, elle conduira à un réarrangement spinàl total. C'est le cas de l'holamine (fonction méthylcétone en C_{17β}) : dans la transposition spinale la double liaison 13-17 est stabilisée par conjugaison.

Dans le cas de l'andrestène-diol 3β,17β (31) (33) comme dans celui du des-A estrène-9(11) diol-5β,17β 103, le produit cinétique du réarrangement possède une jonction trans des cycles C et D. La transposition spinale n'amène pas de décompression stérique à ce niveau.

Ce qui a été dit reste vrai : la formation du carbocation en C₁₄ entraînant la suppression de la tension entre les cycles C et D constitue la moteur du réarrangement carbocation en C₅ → carbocation en C₁₄. La migration concertée du méthyle 18 et de l'hydrure 17α entraîne la formation d'une cyclopentanone à jonction trans des cycles C et D. Le gain énergétique du réarrangement est alors uniquement du à la transformation d'un alcool éthylénique en la cétone saturée correspondante. La différence d'enthalpie de cette réaction est de l'ordre de -21kcal/mole (31). En supposant que la différence d'entropie correspondant à la réaction d'isomérisation est à peu près nulle, l'enthalpie libre de la réaction sera de l'ordre de -20kcal/mole, ce qui assure l'irréversibilité du réarrangement.

La transposition spinale du des-A estrène-9(11) diol-5β, 17β tout comme celle de d'androstène-diol 3β,17β apparaît énergétiquement plus favorable que les exemples décrits dans la littérature jusqu'à ce jour.

3) Influence possible de la taille du cycle C.

Une telle valeur de l'enthalpie libre de la réaction d'isomérisation laissait espérer que l'hydroxy-2β triméthyl-1β,4,4, bi-cyclo (4,4,0) décène-6 207 subirait une transposition spinale dans l'acide fluorhydrique. Or 207 se réarrange selon une autre voie.

On a proposé pour le réarrangement de 207 un mécanisme type réarrangement homoallylique. Mais le cholestérol, alcool également β,γ éthylénique, ne se réarrange pas dans HF de cette manière. Le second mécanisme proposé comporte une addition de HF par la face α suivie d'une déshydratation de la fonction alcool avec migration concertée de la liaison C₁-C₆ et de l'hydrure 7β.

Cette différence de comportement pourrait s'expliquer par la taille du cycle portant la fonction hydroxyle.

Le réarrangement spinal revient à isomériser en alcool éthylénique en la cétone correspondante.

H.C. BROWN et coll. (136) (137) (138) ont montré qu'une double liaison (C=C ou C=O) exocyclique stabilise un cycle à 5 chaînons et déstabilise un cycle à 6 chaînons. Ainsi la cyclohexanone apparaît moins favorisée vis-à-vis du cyclohexanol que la cyclopentanone vis-à-vis du cyclopentanol.

A la lumière de ces résultats, BROWN a posé la règle suivante :

"Les réactions se déroulent de manière à favoriser la formation (ou la rétention) d'une double liaison exo à un cycle à 5 et à éviter la formation (ou la rétention) d'une double liaison exo à un cycle à 6".

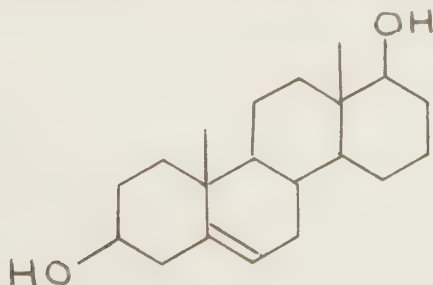
Ainsi, la réduction par NaBH_4 de la cyclopentanone est 23 fois plus lente que celle de la cyclohexanone. En revanche, la constante de dissociation de la cyanhydrine de la cyclohexanone est 21 fois plus faible que celle relative à la dissociation de la cyanhydrine de la cyclopentanone.

Récemment, ALLINGER (139) est arrivé à des résultats comparables en calculant par la méthode de WESTHEIMER la différence d'enthalpie entre le cyclane et la cétone correspondante. Pour une cyclopentanone, cette différence est de +0,6kcal/mole. Pour la cyclohexanone, elle est de -1,1 kcal/mole.

PAOLI, GARRIGUES et PATIN (140) ont montré que la différence d'enthalpies de combustion entre un céto-17 stéroïde et un hydroxy 17 β stéroïde est de +77kcal/mole tandis qu'elle est, entre un céto 3 stéroïde et un hydroxy 3 β stéroïde, de -47kcal/mole.

Tous ces résultats indiquent que la formation de la cyclopentanone est favorisée par rapport à celle de la cyclohexanone.

Pour savoir si la taille du cycle D joue effectivement un rôle dans le réarrangement spinal, il serait intéressant d'examiner le comportement dans HF du D- homo androstène diol-3 β ,17a β .



Influence de la nature du réactif acide.

Cette influence a été étudiée en comparant la différence de comportement de la prénénolone 300 dans HF et d' amino-3 β prénène- one 20 dans l'acide sulfurique.

Le réarrangement de la prénénolone dans HF ne conduit qu'à 2% de produit de transposition totale et à 10% de produits correspondant à une transposition partielle tandis que le réarrangement de la méthyl holaphylline conduit à 100% de transposition totale (28). Cette différence de comportement a été attribuée à la plus grande basicité de la cétone en C₂₀ vis-à-vis de H₂SO₄. Ce point a été discuté en détail à la fin de la troisième partie.

Le réarrangement de la méthyl holaphylline 53 ne peut être entièrement concerté: il y a formation transitoirement d'une double liaison 9-10 type WESTPHALEN qui est ensuite protonée par la face β . Ce comportement est attribué à la très forte interaction 1,3 diaxiale entre le méthyle 5 β et le groupe diméthylaminé (28).

Dans le cas de la prénénolone, cette interaction est bien moins sévère et le réarrangement peut être concerté jusqu'en C₁₃.

Cependant, on a noté dans le réarrangement de la prénénolone la formation de 306a qui ne peut être expliqué par un mécanisme concerté. Le mécanisme proposé est un mécanisme de protonation et de déprotonation analogue à celui proposé pour le réarrangement

conessine 59 $\longrightarrow$ alloconessine 60 $\longrightarrow$ isoconessine 61
 (118) (119) dans H₂SO₄ pur.

Si le choix du réactif acide (HF ou H₂SO₄) fait varier le rendement en produit de transposition totale, on retrouve dans la nature des produits formés une certaine similitude.

Conclusions générales.

Conclusions générales.

- L'objet de la première partie de ce travail était l'étude du mécanisme réel du réarrangement spinal dans l'acide fluorhydrique sur un substrat plus simple que l'androstène diol précédemment étudié au laboratoire.

On a pu mettre en évidence par marquage au deutérium en 17α , une migration cis 1,2 de l'hydrure de $C_{17\alpha}$ vers $C_{13\alpha}$ lors de la transposition spinale.

On a montré que le réarrangement spinal dans DF ne conduit pas à l'incorporation de deutérium sur les centres tertiaires du squelette des-A stéroïde et dans le méthyle.

On en a déduit que le réarrangement spinal procède réellement par des migrations 1,2 successives d'hydrures et de méthyle à partir de la paire d'ions 19,



et non par équilibrage de cations et d'oléfines.

- Si l'objectif de cette première partie a été atteint, celui de la seconde - application de la transposition spinale en série décalénique à la synthèse d'un squelette du type érémodiphane - ne l'a pas été, l'hydroxy-2 β triméthyl 1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6 207 se réarrangeant selon une autre voie.

Deux mécanismes, entre lesquels il n'a pas été possible de trancher, ont été proposés pour expliquer l'obtention du produit difluoré 210.

- Dans la troisième partie, on a montré que la transposition de la prégnénolone dans HF ne conduisait au produit 305a de transposition totale qu'avec un rendement de 2 à 3%, contre un rendement de 100% pour la transposition d'homologues aminés dans H_2SO_4 .

Cette différence de comportement a été attribuée à la position particulière du pK de l'acide conjugué de la prégnanone-20 dans les domaines d'acidité de HF et de H_2SO_4 . Dans ces conditions, H_2SO_4 apparaît plus éno lisant vis-à-vis de la cétone que HF et favorise la transposition totale du squelette stéroïde.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales.

- Les points de fusion ont été pris au microscope de Reichert. Les spectres UV ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman DK 2A, les spectres IR sur les spectrophotomètres Beckman IR 10 et Perkin-Elmer 457, les spectres de RMN sur les spectromètres Varian A 60 et Jeol H 60, les dichroïsmes circulaires sur dichrographe Roussel-Jouan et spectropolarimètre Spectropol Fica en solution dans le dioxanne.

- Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre Jouan, en solution dans le chloroforme, sauf mention contraire.

- La présentation du D.C. suit les recommandations de DJERASSI et BUNNENBERG (125): on donne le point de départ de la courbe, et si possible, le point d'arrivée, ainsi que tous les points remarquables, en indiquant la valeur de $\Delta\epsilon$, la valeur de la longueur d'onde en nanomètres, ainsi que la largeur à mi-hauteur en nanomètres.

- Les fréquences IR sont données en cm^{-1} .

- Les longueurs d'onde UV sont données en nanomètres, le coefficient d'extinction est donné entre parenthèses.

- Les positions des signaux en RMN sont données en millièmes par rapport au tétraméthylsilane pour le proton et par rapport à CCl_3F pour le fluor comme référence interne, les constantes de couplage et les largeurs à mi-hauteur sont exprimées en hertz.

- Les concentrations pour la mesure du pouvoir rotatoire et du dichroïsme circulaire sont exprimées en grammes pour 100ml.

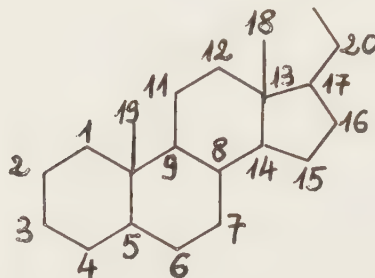
- Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de microanalyse du C.N.R.S..

- Les dosages de deutérium ont été effectués par spectrométrie de masse dans le laboratoire du Professeur OURISSON à Strasbourg et grâce à l'obligeance de Monsieur WOLFF, maître de recherches au C.N.R.S.

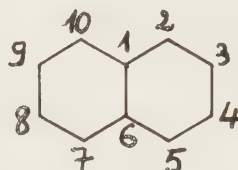
La nomenclature utilisée est la nomenclature habituelle.

La numérotation utilisée est la suivante :

- première et troisième parties : série des-A estrane et prégnénolone.



- pour la seconde partie : série bicyclo (4,4,0) décane.



Par identification à un échantillon authentique, on entend :

- mêmes R_F en chromatographie sur couche mince.
- spectres IR superposables.
- mêmes points de fusion.
- point de fusion de mélange non abaissé.

De plus, l'identité des spectres RMN a été souvent vérifiée.

Par traitement habituel, on entend :

- extraction, après dilution à l'eau, par un solvant organique (éther ou chlorure de méthylène); lavage de la phase organique à l'eau et éventuellement par une solution diluée de HCl ou NaHCO_3 puis par une solution saturée de NaCl; séchage de la phase organique sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant sous vide.

La technique de chromatographie sur couche mince (C.C.M.) a été systématiquement utilisée, soit pour vérifier la pureté des produits, soit pour suivre l'évolution des réactions.

La silice utilisée pour les plaques est soit la "Kieselguhr G nach Stahl" soit la "Kieselguhr H nach Stahl" (Merck). Le gel de silice utilisé pour les chromatographies sur colonnes est le "Kieselguhr 0,05 - 0,2mm (Merck).

Première partie

I - Réarrangement du des-A estrène-9(11) diol 5 β ,17 β 103.

Benzoyloxy-17 β acétoxy-5 des-A estradiène-5(10),9(11) 101.

A une solution de benzoyloxy-17 β des-A estrène-9(11) one-5 (100) (4g) dans l'acétate d'isopropényle (25ml), on ajoute une goutte d'acide sulfurique concentré et l'on porte à reflux pendant 70 minutes.

Après dilution à l'eau (100ml) on évapore la plus grande partie du réactif au bain-marie sous vide. Après extraction de la manière habituelle, on recristallise le brut (4,5g) dans un mélange éther-méthanol. On obtient ainsi le benzoyloxy-17 β acétoxy-5 des-A estradiène-5(10), 9(11) 101 (4g).

F = 109,5-110,5°C

$[\alpha]_D^{25} = +89^\circ$ (C=0,87)

IR (CCl₄) : bandes à 1760, 1720, 1663, 1620, 1600cm⁻¹

RMN (CDCl₃) : 3H à 0,976 (singulet)

3H à 2,25 (singulet)

1H à 5,00 (triplet large J = 8Hz)

1H à 5,42 (triplet J = 3Hz)

1H à 5,83 (singulet large J = 3Hz)

5H à 7,74 (signal complexe).

Analyse : C ₂₃ H ₂₆ O ₄	Calc. %	C 75,38	H 7,15
	Tr.	75,27	7,11

Benzoyloxy-17 β , hydroxy-5 β des-A estrène-9(11) 102.

A une solution du benzoyloxy-17 β acétoxy-5 des-A estradiène-5 (10),9(11) 101 (4g) du méthanol tiède (200ml), on ajoute du borohydrure (2g) dans du méthanol (30ml) et on agite une heure à température ordinaire.

Après isolement de la façon habituelle, le brut est recristallisé dans un mélange éther-méthanol. On obtient ainsi le benzoyloxy-17 β , hydroxy-5 β des-A estrène-9(11) 102 (2,3g).

F = 143-144°C (changement de forme cristalline à 130°)

$|\alpha_D| = +25^\circ$ ($C=0,70$)

IR (CCl₄) : bandes à 3640, 1720, 1650

RMN (CDCl₃) : 3H à 0,90 (singulet)
 1H à 3,55 (multiplet large $\Gamma = 26\text{Hz}$)
 1H à 4,96 (triplet $J = 8\text{Hz}$)
 1H à 5,35 (multiplet large $\Gamma = 8\text{Hz}$)
 5H à 7,72 (signal complexe).

Analyse: C ₂₁ H ₂₆ O ₃	Calc. %	C 77,27	H 8,03
	Tr	77,36	8,29

Des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 103

A une solution de 1'hydroxy-5 β , benzoyloxy-17 β des-A estrène-9(11) 102 (3g) dans l'éther anhydre (250ml), on ajoute par petites portions de l'hydrure mixte d'aluminium et de lithium (2g) et on porte à reflux pendant 3 heures. L'excès d'hydrure est détruit par de l'acétate d'éthyle puis par du méthanol puis par de l'eau. Le produit organique est extrait au chlorure de méthylène.

On chromatographie le brut (2,5g) sur gel de silice (250g). Un mélange éther-éther de pétrole (72-28) élue le des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 103 (1,5g).

Le diol 103 est recristallisé dans un mélange chlorure de méthylène-éther de pétrole.

F = 163,5-164,5°C

$|\alpha_D| = +31^\circ$ ($C=0,62$)

IR (CHCl₃) : bandes à 3600 et 1650

Analyse C ₁₄ H ₂₂ O ₂	Calc. %	C 75,63	H 9,97
	Tr.	75,85	10,04

Le diol 103 étant insuffisamment soluble dans CDCl_3 pour prendre un spectre de RMN, le spectre a été enregistré avec le dibenzoate du diol 103.
F = 139-140°C.

RMN dibenzoate (CDCl_3) : 3H à 0,93 (singulet)
2H à 4,88 (multiplet $\Gamma = 25\text{Hz}$)
1H à 5,40 (multiplet $\Gamma = 9\text{Hz}$)
10H à 7,70 (signal complexe).

Action à -60° de HF sur le des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 103

Fluoro-9 α des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 104

Une solution de chlorure de méthylène anhydre (100ml) maintenue à -60° par le mélange carboglace-acétone est saturée par passage d'un courant d'acide fluorhydrique anhydre. Lorsqu'une couche d'acide liquide (environ 30ml) surnage, on ajoute en 5 minutes une suspension du diol 103 (1g) dans le chlorure de méthylène (50ml). Après 5 heures de réaction, on verse le mélange dans de la glace puis on neutralise avec précaution par du bicarbonate de sodium. Cette neutralisation achevée, on extrait au chlorure de méthylène de la manière habituelle. Le brut (1g) est chromatographié sur gel de silice (100g).

- Le mélange éther de pétrole-éther (45-55) élue le des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 103 (750mg) qui n'a pas réagi. Il est caractérisé par son R_F en chromatographie sur couche mince et son point de fusion (163°C) identique à celui d'un échantillon authentique.

- Le mélange éther de pétrole-éther (60-40) élue le fluoro-9 α des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 104 (200mg) caractérisé sous la forme de son dibenzoate.

- Dibenzoate de 104 F = 177-178°C
 $[\alpha_D] = +18^\circ$ ($C=0,68$)

RMN (CDCl_3) : 3H à 0,99 (singulet)
1H à 4,94 (multiplet $\Gamma = 21\text{Hz}$)
1H à 5,28 (multiplet $\Gamma = 22\text{Hz}$)
10H à 7,70 (signal complexe).

Analyse : $C_{28}H_{31}O_4F$	Calc. %	C	74,64	H	6,94	F	4,21
	Tr.		74,74		6,88		4,12

- RMN du ^{19}F de 104 (pyridine): 162 millionièmes (multiplet
 $\Gamma = 109Hz$)

Dégradation du fluoro-9 α des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 104

Le diol (100mg) est oxydé dans les conditions de JONES (46). La dicétone fluorée 108 (85mg) ainsi obtenue n'a pu être caractérisée à l'état pur car elle est toujours souillée par le produit d'élimination de HF. Le spectre IR du brut montre en plus des bandes à 1740, 1720 cm^{-1} , caractéristiques de 105 des bandes à 1685 et 1620 cm^{-1} caractéristiques d'une cyclohexènone.

A une solution de la dicétone fluorée 108 (60mg) dans le méthanol (10ml), on ajoute de l'acétate de sodium (40mg) et on chauffe à reflux sous azote pendant une heure. Après refroidissement, on extrait de la manière habituelle. On obtient ainsi la des-A estrène-9 dione 5,17 109, caractérisée par son point de fusion ($F=136^\circ$), son point de fusion de mélange ($F=134-135^\circ$) avec un échantillon authentique et son spectre IR.

Hydroxy-17 β des-A estrène-9 one-5 110

A une solution de benzyloxy-17 β des-A estrène-9 one-5 100 (500mg) dans du méthanol (20ml), on ajoute une solution de soude (100mg) dans du méthanol (5ml) et on chauffe 24 heures à reflux. Après extraction habituelle, on obtient l'hydroxy-17 β des-A estrène-9 one-5 110 (250mg) produit amorphe qui a été caractérisé sous forme de son benzoate.

$F = 167-168^\circ$

$[\alpha_D] (MeOH) = +54^\circ (C=0,25)$

Litt. (134) $F = 156-157^\circ$ (Maquenne)

$[\alpha_D] (MeOH) = +52^\circ (C=1)$

Des-A estrène-9 dione-5,17 109

L'hydroxy-17 β des-A estrène-9 one-5 110 (200mg) est oxydée dans les conditions de JONES (46).

Après extraction de la manière habituelle, on obtient la des-A estrène-9 dione-5,17 109 (150mg) qui est recristallisée dans l'hexane.

F = 135-136°

α_D = +86,7° (C=1,11, MeOH)

Litt. (135)

F = 137°

$|\alpha_D|$ = +85,5° (C=1, MeOH).

Réarrangement du des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 103 dans HF à -45°C.

Des-A énant-hydroxy-5 β méthyl-14 β céto-17 (13 α) gonane 105

Une solution de chlorure de méthylène anhydre (100ml), maintenue à -60° par un mélange carboglace-acétone est saturée par passage d'un courant d'acide fluorhydrique anhydre. Lorsqu'une couche d'acide liquide (environ 30ml) surnage, on ajoute une suspension de l'ènediol 103 (1g) dans le chlorure de méthylène (50ml).

La température de bain est portée à -45°C.

Après 3 heures de réaction, on verse le mélange réactionnel dans de la glace et on neutralise avec du bicarbonate de sodium. On extrait ensuite de la manière habituelle.

Le brut (0,95g) est chromatographié rapidement sur une colonne de gel de silice (50g).

- Un mélange éther-éther de pétrole (30-70) élue une fraction de déshydratation (70mg) qui n'a pas été étudiée.

- Un mélange éther-éther de pétrole (40-60) élue tout d'abord l'hydroxycétone 106 (100mg) puis l'hydroxycétone 105 (700mg).

- Puis un mélange éther-éther de pétrole (55-45) élue le diol fluoré 104 (70mg).

L'hydroxycétone 106 se forme au cours de la chromatographie par épimérisation de 105 sur la silice.

L'hydroxycétone 105 est recristallisé dans un mélange éther-hexane.

$$F = 103-106^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = -70^{\circ} (C=0,71)$$

IR (CCl₄) : bandes à 3640, 1745 et 1410.

UV (EtOH) : $\lambda_{\max} = 289$ ($\epsilon=35$)

RMN (CDCl₃) : 3H à 0,76 (singulet)
1H à 4,12 (multiplet $\Gamma = 5\text{Hz}$)

(C₆H₆) : 3H à 0,56 (singulet)
1H à 3,97 (multiplet $\gamma = 7,5\text{Hz}$)

D.C. (dioxanne, $C = 0,045$) : 0(340); -3,10 (310); -4,98 (300)
(minimum $\Gamma = 37$); -4,68 (294); -0,36 (260) fin de courbe.

Analyse : C₁₄H₂₂O₂ Calc. % C 75,63 H 9,97
Tr.

Des-A énant-hydroxy-5 β méthyl-14 β céto-17 (13 β) gonane 106

L'hydroxycétone 106 est obtenu par épimérisation en milieu acide ou en milieu basique de l'hydroxycétone 105.

Epimérisation en milieu basique.

A une solution de l'hydroxycétone 105 (200mg) dans le méthanol (10ml), on ajoute une solution de potasse méthanolique à 5% (10ml) et on chauffe deux heures à reflux. Après extraction de la manière habituelle, on isole le des-A énant-hydroxy-5 β méthyl-14 β céto-17 (13 β) gonane 106 (170mg).

Recristallisation éther-hexane.

$$F = 115-116^{\circ}\text{C} ; [\alpha]_D = +190^{\circ} (C=0,72)$$

Analyse : C₁₄H₂₂O₂ Calc. % C 75,63 H 9,97
Tr. 75,63 9,96

IR (CCl₄) : bandes à 3640, 1745, 1408.

UV (EtOH) : $\lambda_{\max} = 290$ ($\epsilon=22$).

RMN (CDCl_3) : 3H à 1,15 (singulet)
1H à 0,88 (multiplet $\Gamma = 7,5\text{Hz}$)

(C_6H_6) : 3H à 0,88 (singulet)
1H à 3,74 (multiplet $\Gamma = 7,5\text{Hz}$)

D.C. (dioxanne, $\underline{C}=0,078$): 0(350); +1,87(315); +3,11 (305)
(maximum $\Gamma = 36,5$); +2,92 (295); +2,10 (388); 0(255) fin
de courbe.

Epimérisation en milieu acide.

A une solution de 1'hydroxycétone 105 (20mg) dans l'acide acétique (1ml), on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré (1 goutte). En une heure, 1'hydroxycétone 105 est épimérisée. Après extraction de la manière habituelle et chromatographie sur couche mince préparative, on isole 106 (10mg) qui est identifié par son point de fusion (114-115°) et son point de fusion de mélange (114-115°C).

Des-A énant-méthyl-14 β , (13 β) gonanedione-5,17 107

Elle est obtenue par oxydation chronique, selon JONES (46)-de 1'hydroxycétone 106.

Elle est recristallisée dans un mélange éther-hexane.

F = 97-98°C ;

$|\alpha_D| = +200^\circ$ ($\underline{C}=0,44$)

IR (CCl_4) : bandes à 1745, 1720.

RMN (CDCl_3) : 3H à 1,15 (singulet).

D.C. (dioxanne; $\underline{C}=0,067$) : 0(350); +2,38 (315); 4,09 (305)
(maximum : $\Gamma = 38$); +4,09 (295); +2,91 (287); 0 (250) fin
de courbe.

II - Réarrangement dans HF du deutério-17 α des-A estrène-9(11) diol-5 β ,
17 β 113.

Des-A estrène-9(11) ol-5 β , one-17 112.

A une solution du complexe anhydride chromique-pyridine dans la pyridine obtenue en ajoutant par petites fractions de l'anhydride chromique (650mg) dans la pyridine anhydre (6,5ml), on ajoute une solution du diol 103 (450mg) dans de la pyridine (6,5ml).

Après 3 heures de réaction à +10°, on extrait de la manière habituelle. Le brut (370mg) est chromatographié sur gel de silice (40g).

Un mélange éther-éther de pétrole (50-50) élue d'abord le des-A estrène-9(11) ol-5 β , one-17 112 (270mg), puis le des-A estrène-9(11) diol-5 β , 17 β 103 qui n'a pas réagi (100mg) et qui est identifié par son point de fusion (F=163°) et son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique (F=163°).

112 est recristallisé dans un mélange éther-hexane.

F = 104-105°

$|\alpha|_D = +185^\circ$ ($C=0,28$)

IR (CCl₄): bandes à 3630, 1745, 1405 et 1045.

RMN (CDCl₃) : 3H à 0,86 (singulet)

1H à 3,55 (multiplet $\Gamma = 26\text{Hz}$)

1H à 5,38 (multiplet $\Gamma = 9\text{Hz}$)

Analyse : C ₁₄ H ₂₀ O ₂	Calc. %	C 76,32	H 9,15
	Tr.	76,39	9,02

Deutério-17 α des-A estrène-9(11) diol 5 β , 17 β 113

A une solution de l'hydroxycétone 112 (230mg) dans l'éther anhydre (10ml), on ajoute une solution de LiAlD₄ (pureté isotopique > 99,5%) (40mg) dans de l'éther anhydre (10ml). On chauffe à reflux une heure et on laisse reposer deux heures à température ambiante.

Après destruction de l'excès de LiAlD₄ par de l'acétate d'éthyle, on extrait de la manière habituelle.

La recristallisation du brut (200mg) dans un mélange chlorure de méthylène- éther de pétrole fournit le deutério-17 α des-A estrène-9(11) diol-5 β ,17 β 113 (160mg).

F = 163°C En mélange avec 103 F = 163-164°C.

D% = 95 % (dosage par spectrométrie de masse).

Réarrangement de l'ène-diol deutérié 113 dans HF anhydre.

La réaction est menée dans les mêmes conditions que pour le réarrangement de l'ène-diol 103.

A une solution sursaturée de HF (30g) dans le chlorure de méthylène (100ml) maintenue à -60°C, on ajoute une suspension de l'ène-diol deutérié 113 (120mg) dans le chlorure de méthylène (10ml). On réchauffe le mélange à -45°C. Au bout de 5 heures, la réaction est totale. On extrait de la manière habituelle. Le brut (110mg) est chromatographié rapidement sur gel de silice (10g).

Un mélange éther-éther de pétrole (50-50) élue l'hydroxycétone 114 (80mg). Comme cette cétone s'épimérise très facilement, elle n'a pas été recristallisée pour faire un point de fusion et un point de fusion de mélange avec 105. Elle présente :

- en C.C.M. répétées le même R_F que l'hydroxycétone 114, la même couleur jaune lors du révélement de la plaque par chauffage.
- en IR, les bandes caractéristiques à 3460, 1745 et 1410cm⁻¹. La bande C-D est invisible dans le spectre. Celui-ci est cependant légèrement différent de celui de 105.

La teneur en deutérium de 114 a été déterminée sur le diol 115, produit principal de réduction de 114 par LiAlH₄.

D% = 92%.

III - Réarrangement du des-A estrène-9(11) diol 5 β ,17 β en présence d'acide fluorhydrique deutérié.

Préparation de l'acide fluorhydrique deutérié.

Selon OLAH et KUHN (65)

- L'acide fluorosulfonique technique (provenance "K and K") est d'abord chauffé à reflux pendant 2 heures puis distillé à l'abri de l'humidité.

$Eb_{760} = 162-163^{\circ}$ Litt. (141) $Eb_{760} = 163^{\circ}$

- L'eau lourde employée (provenance C.E.A.) a une pureté isotopique supérieure à 99,7 %.

- La réaction a été menée dans un appareillage en Téflon.

Pureté isotopique de l'acide fluorhydrique deutérié ainsi préparé.

Action du mélange DF/HF sur l'acétate de cholestéryle.

A une solution saturée d'acide fluorhydrique deutérié préparé selon OLAH (12ml) dans le deutériochloroforme (10ml), maintenue à -48°C , on ajoute une solution d'acétate de cholestéryle (200mg) dans le deutériochloroforme (10ml).

Au bout de 3 heures, la réaction est presque complète. On extrait de la manière habituelle et on obtient ainsi l'acétoxy-3 β fluoro-5 α cholestane (180mg) qui est recristallisée dans du méthanol aqueux.

$F = 115^{\circ}\text{C}$ $F_{\text{mélange}} = 115^{\circ}\text{C}$

L'analyse par spectrométrie de masse montre qu'il est deutérié en C_6 à 33%.

Réarrangement de 103 en présence de DF.

A une solution saturée d'acide fluorhydrique deutérié préparé précédemment (12ml) dans le deutério chloroforme (10ml), maintenue à -45°C , on ajoute une solution de 103 (200mg) dans CDCl_3 (10ml).

Après 3 heures de réaction, on extrait de la manière habituelle. Le brut (180mg) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (20g).

Un mélange éther-éther de pétrole (40-60) élue l'hydroxycétone du réarrangement (100mg) qui est épimérisé en milieu alcalin.

A une solution de cette hydroxycétone (100mg) dans le méthanol (10ml) on ajoute une solution de potasse méthanolique à 5% (5ml) et on chauffe à reflux pendant 3 heures. On extrait alors de la manière habituelle et on obtient après recristallisation dans l'hexane l'hydroxycétone 116 (70mg) qui est caractérisée par son point de fusion ($F=114^{\circ}$), son point de fusion de mélange ($F=114^{\circ}$) et la valeur de son $[\alpha]_D$:

$$[\alpha]_D = +181^{\circ} \quad (C=0,75).$$

Réarrangement du diol fluoré 104 en présence de DF.

- On a opéré dans les mêmes conditions définies précédemment.

CH_2Cl_2 (10ml), DF/HF (12ml); diol fluoré 104 (60mg) dans CH_2Cl_2 (10ml)

Au bout de 3 heures de réaction, on extrait et chromatographie sur gel de silice (20g). On isole ainsi l'hydroxycétone de réarrangement (30mg) qui est traitée toujours dans les conditions définies précédemment par la potasse méthanolique. A la suite de ce traitement, on isole l'hydroxycétone thermodynamique 116 (20mg).

- Parallèlement à cet essai, on effectue le réarrangement dans les mêmes conditions que ci-dessus de l'ène diol 103.

CH_2Cl_2 (10ml), DF/HF (12ml); ène-diol 103 (70mg) CH_2Cl_2 (10ml)

On isole après chromatographie, traitement alcalin et recristallisation dans l'hexane de l'hydroxycétone 116 (35mg).

Les résultats d'incorporation de deutérium dans les 2 produits sont présentés dans la partie théorique (chapitre II de la première partie).

Deuxième partie.

I - Préparation des produits de départ.Triméthyl-1,4,4 cyclohexanedione-2,5 201

Préparée selon HALSALL et THOMAS (75).

F = 159-160°C

Litt. (75) F = 158-159°C.

Triméthyl-1,4,4, bicyclo (4,4,0) décène-6 dione-2,8 203

On ajoute à une suspension de 201 (40g) dans du benzène anhydre (600ml) de la pyridine (60ml) et on chauffe au reflux jusqu'à dissolution complète. On ajoute la méthylvinyl cétone (40g) et on chauffe à reflux pendant 4 heures. Le mélange est évaporé sous pression réduite puis le résidu est extrait de la manière habituelle.

Le brut ainsi obtenu est repris dans du benzène anhydre (300ml). On ajoute à la solution un mélange équimoléculaire de pyrrolidine et d'acide acétique (3ml) et on chauffe à reflux. Le ballon est équipé d'un "Dean-Stark" afin de recueillir l'eau formée lors de la cyclisation. Après 1,5 heure, on ne sépare plus d'eau. Le benzène est alors évaporé sous pression réduite.

Par recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole, on obtient la triméthyl 1,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6 dione-2,8 (34g).

F = 92-93°

Analyse : $C_{13}H_{18}O_2$	Calc. %	C 75,69	H 8,80
	Tr.	75,74	8,82

IR (CCl_4) : bandes à 1715, 1678, 1620UV (C_2H_5OH) : λ_{max} = 245 (ϵ = 11300)237 (ϵ = 13100)225 (ϵ = 9650)

RMN (CCl_4) 3H à 0,80 (singulet)
 3H à 1,17 (singulet)
 3H à 1,42 (singulet)
 1H à 5,80 (doublet, $J=2\text{Hz}$)

Diméthylène-dithiocétal de la triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6 dione-2,8 204.

A une solution de la dione 203 (17g) dans l'acide acétique (250ml), on ajoute de l'acide paratoluènesulfonique (7g) et de l'éthane-déthiol-1,2 (18g). Le dithiocétal 204 précipite après une demi-heure de réaction. On le filtre. Le filtrat est abandonné 12 heures puis extrait au chloroforme après dilution à l'eau.

Après recristallisation dans un mélange chloroforme-éthanol, on obtient le dithiocétal 204 (21g).

$F = 153-154^\circ$

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{OS}_2$	Calc. %	C 63,81	H 7,85
		63,64	7,65

IR (CHCl_3) : bandes à 1710, 1645.

RMN (CCl_4) : 3H à 0,77 (singulet)
 3H à 1,06 (singulet)
 3H à 1,22 (singulet)
 1H à 5,55 (multiplet $\Gamma = 3\text{Hz}$).

Triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6 one-2 205.

A une solution du dithiocétal 204, (10g) dans l'éthanol absolu (500ml), on ajoute du nickel de Raney (100g) et on chauffe à reflux. La réaction est complète en 48 heures. Après filtration sur verre fritté et évaporation sous pression réduite du solvant, le résidu (8g) est chromatographié sur gel de silice (500g).

Un mélange éther-éther de pétrole (6-94) élue la fraction cétonique (5g).

Cette fraction cétonique est purifiée par chromatographie sur silice imprégnée de nitrate d'argent (10% en poids).

On obtient ainsi la triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6 one-2 205 pure (4g). Cette cétone 205 se présente sous la forme d'une huile très odorante.

IR(CCl₄) : bandes à 3020, 1717 et 1660.

RMN (CCl₄) : 3H à 0,75 (singulet)
3H à 1,05 (singulet)
3H à 1,23 (singulet)
1H à 5,45 (multiplet Γ = 8Hz).

Dinitro-2,4 phénylhydrazone

F = 179-181°C.

Analyse : C ₁₉ H ₂₄ O ₄ N ₄	Calc. %	C 61,27	H 6,48	N 15,05
	Tr.	60,75	6,42	15,12

Réduction de la triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décène-6 one-2 205.

A une solution de la cétone 205 dans le méthanol (150ml), on ajoute par petites fractions du borohydrure de sodium (1,5g). La réaction terminée, on ajoute de l'eau et on extrait de la manière habituelle.

Le mélange des deux alcools épimères (4g) est chromatographié sur gel de silice (120g).

Un mélange éther-éther de pétrole (7-93) élue l'alcool axial 206 (2,4g).

Puis un mélange éther-éther de pétrole (10-90) élue l'alcool équatorial 207 (1,6g).

Triméthyl-1 β ,4,4 hydroxy-2 α bicyclo (4,4,0) décène-6 206.

C'est une huile odorante.

IR (CCl₄) : bandes à 3652 et 1660.

RMN (CCl₄) : 3H à 0,92 (singulet)
3H à 0,97 (singulet)
3H à 1,03 (singulet)
1H à 3,67 (triplet J = 4Hz)
1H à 5,78 (multiplet Γ = 8Hz)

Paranitrobenzoate :

F = 116-117°

Analyse : C ₂₀ H ₂₅ O ₄ N	Calc. %	C	69,95	H	7,33	N	4,08
	Tr.		69,75		7,44		4,38

RMN (CDCl₃) : 6H à 0,97 (singulet)
 3H à 1,22 (singulet)
 1H à 5,09 (triplet J = 3,25Hz)
 1H à 5,58 (multiplet Γ = 8Hz)
 4H à 8,25 (multiplet Γ = 3Hz)

Triméthyl-1β,4,4 hydroxy-2β bicyclo (4,4,0) décène-6 207

Cet alcool est recristallisé dans l'éther de pétrole.

F = 72-75°

IR (CCl₄) : bandes à 3647, 3020 et 1650.

RMN (CCl₄) : 3H à 0,80 (singulet)
 6H à 0,94 (singulet)
 1H à 3,38 (doublet de doublet, J₁=10Hz, J₂=7Hz)
 1H à 5,34 (multiplet Γ = 7Hz).

Paranitrobenzoate :

F = 87-89°C

Analyse : C ₂₀ H ₂₅ O ₄ N	Calc. %	C	69,95	H	7,33
	Tr.		70,11		7,53

II - Action de l'acide fluorhydrique sur l'alcool axial 206.

A une solution saturée d'acide fluorhydrique dans le chlorure de méthylène anhydre maintenue à -60° par un mélange carboglace-acétone, on ajoute une solution de l'alcool 206 (2g) dans le chlorure de méthylène (70ml).

La réaction terminée, on verse la solution acide dans de l'eau glacée et on neutralise avec du bicarbonate de sodium. On extrait ensuite de la manière habituelle.

Le brut (2g) est chromatographié sur une colonne de silice (100g).

Un mélange éther-éther de pétrole (10-90) élue 1'hydroxy-2 α fluoro-6 α triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décane 208a (400mg).

Puis un mélange éther-éther de pétrole (15-85) élue 1'hydroxy-2 α fluoro-6 β triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décane 209a (1,5g).

Hydroxy-2 α fluoro-6 α triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décane 208a

C'est un liquide qui a été caractérisé sous forme de son paranitrobenzoate 208b.

IR (CCl₄) : bande à 3641.

Paranitrobenzoate 208b

F : 122,5 - 123,5°C

Analyse : C ₂₀ H ₂₆ O ₄ NF	Calc. %	C	66,13	H	7,16	F	5,23
	Tr.		66,64		7,55		5,14

RMN (CDCl₃)

3H à 0,975 (singulet)

3H à 1,12 (singulet)

3H à 1,23 (doublet J = 1,4 Hz)

1H à 5,08 (triplet J = 3Hz)

RMN ¹⁹F : signal à 181 (Γ = 114Hz).

(CDCl₃)

Défluorohydratation de 208a

A une solution de 208a (50mg) dans 1'éthylèneglycol (5ml) on ajoute de la potasse (100mg) et on chauffe à reflux pendant 24 heures. Après extraction de la manière habituelle, le produit est oxydé dans les conditions de JONES (46). La cétone ainsi obtenue est identique à 205 (identité des spectres IR - points de fusion des dinitro-2,4 phénylhydrazones identiques - point de fusion de mélange non abaissé (F=179°)).

Hydroxy-2 α fluoro-6 β triméthyl-1 β ,4,4 bicyclo (4,4,0) décane 209a

de

C'est un solide qui "recristallise" x l'éther de pétrole sous forme de gel. Il a été caractérisé sous forme de son paranitrobenzoate 209b.

209a IR (CCl₄) : bande à 3647 avec un épaulement à 3634.

RMN (CCl₄): 3H à 0,95 (singulet)
3H à 1,07 (doublet J $\approx$ 1,5Hz)
3H à 1,13 (doublet J $\approx$ 1,5Hz)
1H à 3,85 (doublet de doublet J₁=10Hz, J₂=7Hz)

RMN ¹⁹F (CDCl₃,CCl₃F) signal à 147 (doublet J=46Hz).

209b F = 140-140,5°

Analyse : C ₂₀ H ₂₆ O ₄ NF	Calc. %	C 66,13	H 7,16	F 5,23
	Tr.	66,11	7,39	5,28

RMN (CDCl₃) : 3H à 1,02 (singulet)
3H à 1,14 (doublet J=1,5Hz)
3H à 1,22 (doublet J=1,5Hz)
1H à 5,50 (doublet de doublet J₁=10Hz, J₂=7,5Hz)

Défluorohydratation de 209a

On opère dans les mêmes conditions que celles exposées pour la défluorohydratation de 208a.

L'alcool de défluorohydratation est oxydé dans les conditions de JONES (46). La cétone obtenue est identique à 205 (identité des spectres IR - points de fusion des dinitro-2,4 phénylhydrazones identiques - point de fusion de mélange non abaissé), après isomérisation par l'acide paratoluène sulfonique dans le benzène.

III - Action de HF sur l'alcool équatorial 207

Triméthyl-3,3,10β difluoro-5β,10α (H_{1α}) trans bicyclo (4,4,0) dé-
cane 210.

A une solution saturée d'acide fluorhydrique dans le chlorure de méthylène anhydre (100ml) maintenue à -60° par un mélange carbo-
glace-acétone, on ajoute une solution de l'alcool 207 (5g) dans le chlorure de méthylène (150ml).

La réaction est terminée au bout de 2 heures. On verse alors la solution acide dans de l'eau glacée et on neutralise par du bicarbonate de sodium. On extrait ensuite de la manière habituelle.

Le brut (4,7g) est chromatographié sur un gel de silice (250g).

- L'éther de pétrole pur élue une fraction d'hydrocarbures (500mg) qui n'a pas été étudiée.

- Un mélange éther-éther de pétrole (3-97) élue ensuite la fraction difluorée (2,8g) qui est en fait un mélange du difluorure 210 (60% du mélange) et d'un autre produit (40% du mélange). Il n'a pas été possible de purifier 210 par les méthodes habituelles, 210 se décomposant par simple chauffage au bain-marie.

Caractéristiques de la fraction difluorée 210.

Spectre de masse : pic moléculaire à 216.

IR : absence de bandes caractéristiques.

RMN (CCl₄) : 3H à 0,89 (singulet)
3H à 1,00 (singulet)
3H à 1,25 (doublet J=20Hz).
1H à 4,17 (doublet J=50Hz).

RMN ¹⁹F (CCl₄, CCl₃F) : signal à 182 (doublet J=49Hz)
signal à 167 (multiplet I=73,5Hz).

Diméthyl-3,3 fluoro-5 β méthylène-10 (H_{1 α}) trans bicyclo (4,4,0) décano 211.

A une solution du difluorure 210 (2,4g) dans l'éthylène-glycol (100ml), on ajoute de la potasse (2g) et on chauffe 48 heures à reflux. Après dilution par l'eau, on extrait de la manière habituelle.

Le brut (2g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (200g).

L'éther de pétrole élue une fraction monofluorée (1,3g). Cette fraction est chromatographiée sur une colonne de silice (150g) imprégnée de nitrate d'argent (10% en poids).

Un mélange éther de pétrole-benzène (98-2) élue un produit dont la structure n'a pas été étudiée (470mg).

Un mélange éther de pétrole-benzène (95-5) élue le produit méthylénique 211 (600mg).

IR (CCl₄) : 3095, 1644 et 890.

RMN (CCl₄) : 3H à 0,86 (singulet)

3H à 1,03 (singulet)

1H à 4,25 (doublet J=50Hz)

1H à 4,56 (doublet J= 2Hz)

1H à 4,68 (doublet J= 2Hz)

Analyse : C ₁₃ H ₂₁ F	Calc. %	C	79,54	H	10,77	F	9,68
	Tr.		79,51		10,69		9,72

Diméthyl-3,3 fluoro-5 β (H_{1 α}) trans bicyclo (4,4,0) décanone-10 212

A une solution refroidie à -60°C par un mélange carboglace-acétone, de l'oléfine fluorée 211 (1,1g) dans le chlorure de méthylène (200ml) et la pyridine (20ml), on fait passer un courant d'ozone. Après 45 minutes de réaction, on laisse revenir la solution bleue à la température ambiante. On ajoute de l'eau (100cm³) et on chauffe 5 minutes au bain-marie. On extrait ensuite de la façon habituelle.

Le brut (1g) est chromatographié sur gel de silice.

Un mélange éther-éther de pétrole (15-85) élue la cétone fluorée (800mg).

IR (CCl₄) : bande à 1717.

RMN (CCl₄) : 3H à 0,91 (singulet)

3H à 1,04 (singulet)

1H à 4,36 (doublet J=50Hz)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone :

F = 198-201°.

Analyse: C ₁₈ H ₂₃ O ₄ N ₄ F	Calc. %	C	57,13	H	6,13	F	5,02
	Tr.		57,06		6,21		5,25

Oxa-2 céto-3 fluoro-8β diméthyl-10,10 bicyclo (5,4,0) undécane 213.

A une solution de la cétone fluorée 212 (800mg) dans le chloroforme (40ml) on ajoute de l'acide paranitroperbenzoïque (1,1g). On garde cette solution 24 heures à l'obscurité.

La lactone fluorée 213 est isolée et purifiée par chromatographie préparative sur couche mince.

Par recristallisation d'un mélange éther-hexane, on obtient la lactone fluorée 213 pure (600mg).

F = 105-108°

Analyse: C ₁₂ H ₁₉ O ₂ F	Calc. %	C	67,26	H	8,93	F	8,86
	Tr.		67,25		8,73		8,57

IR (CCl₄) : bandes à 1735.

RMN (CCl₄) : 3H à 0,91 (singulet)

3H à 1,06 (singulet)

1H à 4,20 (multiplet J=28Hz)

1H à 4,20 (doublet J=50Hz).

Hydrolyse alcaline de la lactone fluorée 213.

Une solution de la lactone fluorée 213 (500mg) dans la potasse méthanolique à 5% (20ml) est chauffée 4 heures à reflux. Après acidification par l'acide chlorhydrique, on extrait de la manière habituelle.

On obtient ainsi l'hydroxy-acide 214 (400mg).
(IR: bandes à 3640 et 1715).

L'hydroxyacide 214 est caractérisé sous forme de son ester méthyllique 215.

[Méthoxycarbonyl-3 propyl]-2 fluoro-3 diméthyl-5,5 cyclohexanol-1

215.

A une solution de l'hydroxyacide 214 (400mg) dans l'éther (20ml), on ajoute jusqu'à coloration persistante une solution de diazométhane dans l'éther.

Après 30 minutes de réaction, l'excès de diazométhane est détruit par de l'acide acétique. On extrait alors de la manière habituelle et on isole l'hydroxy ester fluoré 215 (380mg).

IR (CCl₄) ; bandes à 3648, 1740 et 1160.

RMN (CCl₄) : 3H à 0,90 (singulet)

3H à 1,00 (singulet)

3H à 3,62 (singulet)

1H à 3,44 (multiplet $\Gamma=24\text{Hz}$)

1H à 4,32 (doublet $J=50\text{Hz}$)

Dérivé cristallisé : paranitrobenzoate.

F = 107-108°

Analyse : C ₂₀ H ₂₆ O ₆ NF	Calc. %	C	60,90	H	6,63	N	3,54	F	4,80
	Tr.		60,82		6,41		3,73		4,62

Oxydation de l'hydroxyester fluoré 215.

L'hydroxyester fluoré 215 (200mg) est oxydé selon JONES (46). On obtient ainsi la [méthoxycarbonyl-3 propyl]-2 fluoro-3 diméthyl-5,5 cyclohexanone-1 216 qui n'a pu être caractérisé que par son spectre IR.

IR: bandes à 1740 et 1720.

Cette cétone est très instable à la chaleur ainsi qu'en présence d'acide ou d'acétate de sodium.

Un dérivé cristallisé n'a pu être fait.

[Méthoxycarbonyl-3 propyl]-2 diméthyl-5,5 cyclohexène-2 one-1 217.

A une solution de fluorocétone 216 (100mg) dans le méthanol (5ml), on ajoute de l'acétate de sodium (100mg) et on chauffe à reflux pendant 4 heures.

Après extraction de la manière habituelle, on obtient la cyclohexènone 217 (80mg).

IR (CCl_4) : bandes à 1740, 1675 et 1630.

UV (EtOH) : $\lambda_{\text{max.}}$ = 237 (ϵ = 14200)

RMN (CCl_4) : 6H à 1,04 (singulet)

3H à 3,62 (singulet)

1H à 6,53 (triplet J=4Hz)

Dérivé cristallisé: dinitro-2,4 phénylhydrazone.

F = 127°

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_4$	Calc. %	C 56,43	H 5,98	N 13,86
	Tr.	56,26	5,88	13,96

[Méthoxycarbonyl-3 propyl] -2 diméthyl-5,5 cyclohexanone-1 218.

On ajoute à une solution de cyclohexènone 217 (50mg) dans l'acétate d'éthyle (5ml) du palladium sur charbon (10mg). La suspension est placée sous atmosphère d'hydrogène. On laisse ainsi 2 heures sous agitation. On filtre la suspension sur un verre fritté et on évapore le solvant organique. On isole ainsi la [méthoxycarbonyl-3 propyl] -2 diméthyl-5,5 cyclohexanone-1 218 (50mg).

IR (CCl_4) : bandes à 1740, 1715 et 1165.

RMN (CCl_4) : 3H à 0,87 (singulet)

3H à 1,04 (singulet)

3H à 3,62 (singulet).

Dinitro-2,4 phénylhydrazone.

F = 93,5-95°C.

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_4$	Calc. %	C 56,19	H 6,45
	Tr.	56,14	6,48

Synthèse de la [méthoxycarbonyl-3 propyl] -2 diméthyl-5,5 cyclohexanone-1 218.

Diméthyl-3,3 cyclohexanol-1 219.

Selon HENSHALL (93).

Eb_{30} = 84-86°C

(Litt. (93) Eb_{50} = 110-112°C

Eb_{10} = 78°C.

Diméthyl-3,3 cyclohexanone-1 220.

Le diméthyl-3,3 cyclohexanol-1 (15g) est oxydé selon JONES (46) à 0°. On obtient ainsi le diméthyl-3,3 cyclohexanone-1 (10g).

$E_{b_{22}} = 72^{\circ}C$		DNP	F = 140-141°
(Litt. (142) $E_{b_{25}} = 75,5^{\circ}C$).		Litt. (143)	F = 141°

Enamines de la diméthyl-3,3 cyclohexanone-1 221 et 222.

Elles sont préparées selon BRUDERLIN et FAVRE (94).

Le mélange d'énamines 221 et 222 est distillé.

$E_{b_{15}} = 120^{\circ}$
(Litt. (94) $E_{b_{18}} = 125^{\circ}$).

γ-bromocrotonate de méthyle 223.

Il est préparé selon ZIEGLER (97).

$E_{b_{20}} = 85-88^{\circ}$.
(Litt. (97) $E_{b_{13}} = 83-85^{\circ}$).

[Carboxyméthyl-3 propène-2 yl]-2 diméthyl-5,5 cyclohexanone-1 224.

A une solution du mélange d'énamines 221 et 222 (1,5g) dans du benzène anhydre (3ml), on ajoute une solution de γ-bromocrotonate de méthyle 223 (1,5g) dans le benzène anhydre (3ml). On chauffe 5 heures à reflux.

On extrait alors de la manière habituelle.

Le brut (1,7g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (100g).

Un mélange éther-éther de pétrole (16-84) élue le [carboxy-méthyl-3 propène-2yl]-2 diméthyl-5,5 cyclohexanone-1 224 (1,15g).

IR (CCl_4): bandes à 1720 (large), 1660 et 1165.

UV (EtOH): $\lambda_{max.} = 210$ ($\epsilon = 19400$)

RMN (CCl_4): 3H à 0,87 (singulet)
 3H à 1,07 (singulet)
 3H à 3,65 (singulet)
 1H à 5,74 (doublet $J=16\text{Hz}$)
 1H à 6,84 (doublet de triplet
 $J_1=16\text{Hz}$; $J_2=7,5\text{Hz}$)

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$	Calc. %	C 69,61	H 8,99
	Tr.	69,65	8,88

[Carboxyméthyl-3 propyl]-2 diméthyl-5,5 cyclohexanone-1 225.

A une solution du céto-ester conjugué 224 (200mg) dans l'acétate d'éthyle (7ml), on ajoute du palladium sur charbon (50mg). On place la suspension ainsi réalisée sous atmosphère d'hydrogène. On laisse 24 heures avec une agitation efficace.

On filtre la suspension sur un verre fritté. En évaporant le solvant organique, on isole ainsi le céto-ester saturé 225 (180mg).

IR (CCl_4): bandes à 1740, 1715 et 1165.

RMN (CCl_4): 3H à 0,87 (singulet)
 3H à 1,04 (singulet)
 3H à 3,62 (singulet)

Ces 2 spectres sont superposables à ceux de 218.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone:

F=94-95°C

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_4$	Calc. %	C 56,14	H 6,45
		56,40	6,59

218 et 225 sont identiques :

F_{mélange DNP}=94-95°C.

Troisième partie.

Réarrangement de la prégnénolone
dans l'acide fluorhydrique anhydre.

Description de la réaction.

Une solution de chlorure de méthylène anhydre (100ml) maintenue à -70° par un mélange carboglace-acétone est saturée par passage d'un courant d'acide fluorhydrique anhydre. Lorsqu'une couche d'acide liquide (environ 30ml) surnage, on ajoute sur 5 minutes, une solution de prégnénolone 300 (12g) dans le chlorure de méthylène (100ml) également refroidie à -70° .

Après 8 heures de réaction, on verse le mélange acide sur de la glace et on neutralise avec du bicarbonate de sodium. On extrait ensuite à la manière habituelle. Le brut (11,8g) est chromatographié sur gel de silice (350g).

- Un mélange éther-éther de pétrole (30-70) élue une fraction non hydroxylée (0,5g) qui n'a pas été étudiée.

- Un mélange éther-éther de pétrole (35-65) élue un mélange complexe d'alcools (Fraction A) (1,4g).

- Un mélange éther-éther de pétrole (60-40) élue tout d'abord l'hydroxy- 3β fluoro- 5β prégnanone-20 302a (1,3g), puis l'hydroxy- 3β fluoro- 5α prégnanone-20 301a (8,5g).

Hydroxy- 3β fluoro- 5α prégnanone-20 301a

$F = 186-188^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +95^{\circ}$ ($C=1,83$)

IR (CCl_4) : bandes à 3630 et 1705.

RMN (CDCl_3) : 3H à 0,61 (singulet)

3H à 0,97 (singulet)

3H à 2,11 (singulet)

1H à 3,98 (multiplet $\Gamma=23\text{Hz}$)

(Litt. (116) : $F = 188-189^{\circ}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +105^{\circ}$.)

Acétoxy-3 β fluoro-5 α prégnanone-20 301b.

Il est obtenu par acétylation pyridinique de 301a et recristallisé dans un mélange éther-méthanol.

F = 190-191° ; $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ ($C=1,1$)
 (Litt. (116) F = 194-196° ; $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$)

Hydroxy-3 β fluoro-5 β prégnanone-20 302a.

F = 145-146° ; $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ ($C=0,42$)

IR (CCl_4) : bandes à 3620 et 1710.

RMN ($CDCl_3$) : 3H à 0,62 (singulet)

3H à 1,00 (doublet J=1,2Hz)

3H à 2,12 (singulet)

1H à 3,89 (multiplet $\Gamma = 8$ Hz)

D.C. (dioxanne, $C=0,11$) : 0 (350) + 2,91 (300);
 + 3,34 (294) (maximum, $\Gamma=39,5$); +3,25 (291); + 0,18 (250) fin de courbe.

Analyse: $C_{21}H_{33}O_2F$ Calc. % C 74,95 H 9,88 F 5,64
 Tr.

Acétoxy-3 β fluoro-5 β prégnanone-20 302b.

Il est obtenu par acétylation pyridinique de 302a et recristallisé dans un mélange éther-méthanol.

F = 126-127°C ; $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ ($C=0,87$)

Analyse: $C_{23}H_{35}O_3F$ Calc. % C 72,98 H 9,32 F 5,02
 Tr.

Fluoro-5 β prégnanedione-3,20 303.

A une solution de fluoroalcool 302a (200mg) dans de l'acétone distillée sur permanganate de potassium (20ml), on ajoute du réactif de JONES (46) goutte à goutte jusqu'à coloration rouge persistante.

On extrait ensuite de la manière habituelle.

Après recristallisation dans un mélange éther-hexane, on obtient le fluoro-5 β prégnanedione-3,20 303 (100mg).

F_{instantané} = 160°C

F_{Koffler} = 153-156°C (avec dégagement gazeux)

[α]_D = +125° (C = 0,57)

IR (CCl₄) : bandes à 1720 et 1710

RMN (CDCl₃) : 3H à 0,67 (singulet)

3H à 1,07 (doublet J = 1,2Hz)

3H à 2,14 (singulet)

D.C. (dioxanne, C = 0,184) : 0 (340); +2,91 (300); +3,32 (294) (maximum, T = 39); +3,20 (291); +0,18 (250) fin de courbe.

Analyse: C ₂₁ H ₃₁ O ₂ F	Calc. %	C 75,41	H 9,34	F 5,67
	Tr.			

Prégnène-4 dione-3,20 304.

A une solution de la dicétone fluorée 303 (70mg) dans le méthanol (10ml), on ajoute de l'acétate de sodium (100mg) et on chauffe à reflux pendant 4 heures. On extrait ensuite de la manière habituelle.

Par recristallisation dans un mélange éther-méthanol, on obtient 304 (50mg) qu'on identifie à la progestérone, caractérisée par son point de fusion (F = 127°), son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique (F_{mélange} = 128°) son spectre RMN, la valeur de son [α]_D ([α]_D = +174°, C = 0,21).

Etude de la fraction A.

Le mélange complexe des alcools de la fraction A (1,4g) est acétylé par l'anhydride acétique dans la pyridine.

Après une nuit de temps de contact, le mélange est extrait de la manière habituelle et le brut (1,4g) est chromatographié sur colonne de gel de silice (140g).

Des chromatographies répétées permettent d'isoler pur l'acétate de l'alcool 306a (340mg) et l'acétate 305b (210mg).

Chacun de ces acétates hydrolysé par la potasse méthanolique conduit à l'alcool correspondant.

Hydroxy-3 β bis, nor-18,19 diméthyl-5 β ,14 β prégnane (10 α) ène-13(17) one-20 305a.

$[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ (C=0,14)

IR (CCl₄) : bandes à 3630, 1685, 1655, 1615.

UV (EtOH) : $\lambda_{max.} = 257$ ($\epsilon = 11880$).

RMN (CDCl₃) : 3H à 0,99 (singulet)
3H à 1,08 (singulet)
3H à 2,21 (singulet)
1H à 4,08 (multiplet $\Gamma = 8\text{Hz}$).

D.C. (dioxanne, C=0,1) : absence d'absorption dichroïque circulaire.

Acétate 305b

F = 130-132°

$[\alpha]_D^{20} = +65^\circ$ C=0,49

UV (EtOH) $\lambda_{max.} = 257$ ($\epsilon = 11960$)

RMN (CDCl₃) : 6H à 1,01 (singulet)
3H à 2,02 (singulet)
3H à 2,22 (singulet)
1H à 5,04 (multiplet $\Gamma = 7\text{Hz}$)

Analyse: C₂₃H₃₄O₂ Calc. % C 80,65 H 10,01
Tr.

Bis,nor-18,19 diméthyl 5 β ,14 β prégnane-10 α ène-13(17) dione-3,20 307.

A une solution de l'hydroxycétone 305a (50mg) dans de l'acétone distillée sur KMnO_4 (10ml), on ajoute goutte à goutte du réactif de JONES jusqu'à coloration rouge persistante. On extrait alors de la manière habituelle.

Le brut (45mg) est recristallisé dans un mélange éther-hexane. On isole ainsi **la** bis,nor-18,19 diméthyl 5 β ,14 β prégnane-10 α ène-13(17) dione-3,20 307 qu'on identifie par son point de fusion ($F=99-100^\circ$) son point de fusion de mélange avec un échantillon authentique ($F=100-102^\circ$) ses spectres IR, UV, RMN, la valeur de son pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D^{20}=+19^\circ$, $C=0,3$) ainsi que la courbe de D.C.

Hydroxy-3 β , nor-19 diméthyl 5 β ,13 β prégnane-10 β ,14 β ène-8 one-20 306a.

Cet alcool est amorphe. Il a été caractérisé sous forme de son benzoate.

IR (CCl_4): bandes à 3635 et 1710.

RMN (CDCl_3): 3H à 0,84 (singulet)

3H à 1,13 (singulet)

3H à 2,11 (singulet)

1H à 3,86 (multiplet $\Gamma=22\text{Hz}$)

D.C. (dioxanne, $C=0,25$) : 0 (340); +0,17 (314) ;
+ 0,37 (302) ; +0,45 (293) (maximum, $\Gamma=35$) ; + 0,41 (288) ; +0,06 (240)
fin de courbe.

Benzoate 306b

$F = 164-166^\circ$

$[\alpha]_D^{20}=+101^\circ$ $C=1,09$

Analyse: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_3$	Calc. %	C 79,96	H 8,63
	Tr.	79,78	8,75

Nor-19 méthyl-5 β prégnane (10 β)(14 β) ène-8 dione-3,20 308.

A une solution de 1'hydroxyénone 306a (100mg) dans l'acé-
tone (10ml), on ajoute goutte à goutte le réactif de JONES jusqu'à colo-
ration rouge persistante.

Puis on extrait de la manière habituelle.

Le brut (85mg) est recristallisé dans un mélange éther-
hexane.

F = $[\alpha]_D = +168^\circ$ $\underline{C}=0,43$

IR (CCl₄): bande large à 1720.

RMN (CDCl₃) : 3H à 0,89 (singulet)

3H à 0,97 (singulet)

3H à 2,16 (singulet)

D.C. (dioxanne, $\underline{C}=0,14$) : 0 (340) ; +0,53 (314) ;
+1,03 (302) ; +1,16 (294) (maximum $\Gamma=38$) ; +1,07 (287) ; +0,18 (250) fin
de courbe.

Analyse: C₂₁H₃₀O₂

Calc. %

C 80,21

H 9,62

Tr.

Préparation du tétroxyde de ruthénium.

On attaque le dioxyde de ruthénium (200mg) par fusion al-
caline à la potasse (2g) dans un creuset de nickel. On laisse refroidir
et on reprend par l'eau (20ml). On neutralise la solution aqueuse avec
de l'acide chlorhydrique concentré. Un précipité noir apparaît. On traite
ensuite cette suspension avec une solution de métaperiodate de sodium (1g)
dans l'eau (15ml) et on ajoute du tétrachlorure de carbone. La solution
aqueuse se décolore instantanément tandis qu'une coloration jaune se ras-
semble dans CCl₄. On sépare la couche organique (solution de RuO₄ dans
CCl₄) qui est gardée dans un flacon bien bouché à l'abri de la lumière.

Action de RuO₄ sur le diacétate 310.

A une solution de diacétate 310 dans CCl₄ (1ml), on ajoute
une solution de RuO₄ dans CCl₄ (1ml). Après une nuit de temps de contact,
l'excès de RuO₄ est détruit par de l'éthanol. On filtre la suspension de
RuO₂ et on évapore le solvant organique. Le brut de réaction présente en
IR une bande à 1700cm⁻¹.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - T. WESTPHALEN,
Chem. Ber. 1915, 48, 1064.
- 2 - L.F. FIESER, M. FIESER,
Steroids, Reinhold Publ. Corp., New-York, 1959, p.325.
- 3 - J.W. BLUNT, A. FISCHER, M.P. HARTSHORN, F.W. JONES, D.N. KIRK,
S.W. YOONG,
Tetrahedron, 1965, 21, 1567.
- 4 - J.G.L.L. JONES, B.A. MARPLES,
Chem. comm., 1970, p.126.
- 5 - D.H.R. BARTON, J.F. Mc GHIE, M.K. PRADHAN, S.A. KNIGHT,
J. chem. Soc. , 1955, p.876.
- 6 - R.C. SHEPPARD, S. TURNER,
Chem. comm., 1968, p.682.
- 7 - R.B. TURNER, W.R. MEADOR, R.E. WINKLER,
J. amer. chem. Soc. 1957, 79, 4122.
- 8 - G. SNATZKE, H.W. FEHLHABER,
Ann. Chem., 1964, 676, 188.
- 9 - G. SNATZKE, H.W. FEHLHABER,
Ann. Chem., 1964, 676, 203.
- 10 - J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK,
Tetrahedron Letters, 1966, p.2125.
- 11 - J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK,
Chem. Comm., 1966, p.160.
- 12 - J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK,
Tetrahedron, 1966, 22, 3195.
- 13 - J.M. COXON, M.P. HARTSHORN, C.N. MUIR, K.E. RICHARDS,
Tetrahedron Letters, 1967, p.3725.
- 14 - M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK,
Tetrahedron Letters, 1966, p.3913
- 15 - T.G. HALSALL, E.R.H. JONES, E.L. TAN, G.R. CHAUDRY,
J. chem. Soc. c, 1966, p.1374.

- 16 - J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK,
J. chem. Soc., c, 1968, p.635.
- 17 - B.N. BLACKETT, J.M. COXON, M.P. HARTSHORN, K.E. RICHARDS,
Tetrahedron Letters, 1969, p.1737.
- 18 - B.N. BLACKETT, J.M. COXON, M.P. HARTSHORN, K.E. RICHARDS,
Tetrahedron, 1969, 25, 4999.
- 19 - J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK,
Tetrahedron, 1969, 25, 149.
- 20 - I.G. GUEST, B.A. MARPLES,
Tetrahedron Letters, 1969, p.1947.
- 21 - I.G. GUEST, B.A. MARPLES,
Tetrahedron Letters, 1969, p.3575.
- 22 - J.W. BLUNT, J.M. COXON, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK,
Tetrahedron, 1967, 23, 1811.
- 23 - J. BASCOUL, A. CRASTES DE PAULET,
Chem. Comm. 1968, p.256.
- 24 - J. BASCOUL, A. CRASTES DE PAULET,
Bull. Soc. Chim., 1969, p.189.
- 25 - M. FETIZON, P. FOY, Chem. Comm., 1967, p.1005.
- 26 - J.G.L.L. JONES, B.A. MARPLES,
Chem. comm., 1969, p.689.
- 27 - F. FRAPPIER, QUI KHUONG HUU, F.X. JARREAU, J. HANNART, R. GOUTAREL,
C.R. Acad. Sci., 1967, 264, c, 1707.
- 28 - F. FRAPPIER, QUI KHUONG HUU, F.X. JARREAU,
Bull. Soc. chim., 1969, p.3265.
- 29 - J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK,
Tetrahedron, 1969, 25, 149.
- 30 - J.C. JACQUESY, J. LEVISALLES, J.C. WAGNON,
Chem. comm. 1968, p.25.
- 31 - J.C. JACQUESY, J. LEVISALLES, J.C. WAGNON,
Bull. Soc. chim., 1970, p.~~620~~.
- 32 - J. BASCOUL, B. COCTON, A. CRASTES DE PAULET,
Tetrahedron Letters, 1969, p.2401.
- 33 - J.C. WAGNON
Thèse Nancy
- 34 - P. BOURGUIGNON, J.C. JACQUESY, J. LEVISALLES, J. WAGNON,
Chem. comm., 1970, p. 349

- 35 - R. JACQUESY, J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1966, p.1884.
- 36 - J.C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1967, p.1649.
- 37 - G. OURISSON,
Proc. Roy. Soc., 1964, p. 274
- 38 - E.J. COREY, J.J. URSPRUNG,
J. amer. chem. Soc, 1956, 78, 5041.
- 39 - H. DUTLER, O. JEGGER, L. RUZICKA,
Helv. chim. Acta 1955, 38, 1268.
- 40 - G. BROWNLIE, F.S. SPRING, R. STEVENSON, W.S. STRACHAN,
J. chem. Soc., 1956, p.2419.
- 41 - J.L. COURTNEY, R.M. GASCOIGNE, A.Z. SZUMER,
J. chem. Soc., 1958, p.881.
- 42 - R.M. COATES,
Tetrahedron Letters, 1967, p.4143.
- 43 - M. GUT, M. OSKOKOVIC,
J. org. Chem., 1959, 24, 673.
- 44 - P. WITZ,
Thèse d'Etat, STRASBOURG, 1964.
- 45 - P.R. FOY,
Thèse d'Etat, ORSAY, 1967.
- 46 - K. BOWDEN, I.M. HEILBRONN, E.R.H. JONES, B.C.L. WEEDON,
J. chem. Soc., 1946, 39.
- 47 - N.L. ALLINGER, S. GREENBERG,
J. org. Chem., 1960, 25, 1399.
- 48 - J.F. BIELLMANN, D. FRANCETIC, G. OURISSON,
Tetrahedron Letters, 1960, p.4.
- 49 - a) C.DJERASSI, W. KLYNE,
J. chem. Soc., 1962, 4929.
b) C.DJERASSI, W. KLYNE,
J. chem. Soc., 1963, 2390.
- 50 - K.M. WELLMAN, R. RECORDS, E. BUNNENBERG, C. DJERASSI,
J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 492.

- 51 - J.A. EDWARDS, H. CARPIO, A.D. CROSS,
Tetrahedron Letters, 1964, p.3299.
- 52 - P. CRABBE,
Application de la dispersion rotatoire et du dichroïsme circulaire
en Chimie organique, Gauthier-Villars, Paris, 1968.
a) p.257
b) p.258.
- 53 - E. FARKAS, J.M. OWEN, N. DEBOND, R.M. MOLLOY, M.M. MARSH,
Tetrahedron Letters, 1966, p.1023.
- 54 - B. ELLIS, V. PETROW, B. WATER-HOUSE,
J. chem. Soc., 1960, p.2596.
- 55 - G.V. BADDELEY, N.L. SHAO,
Tetrahedron, 1965, , 1747.
- 56 - M. STACEY, J.C. TATLOW, A.G. SHARPE,
Advances in fluorine chemistry, Butterworths, London, 1965, p.143
et 144.
- 57 - F.A. COTTON, G. WILKINSON,
Advanced inorganic chemistry, Interscience Publishers, , 1966,
p.383.
- 58 - P. PASCAL,
Nouveau Traité de Chimie minérale, Masson, Paris, 1960, T.XVI,
p.99 à 122.
- 59 - H.H. HYMAN, M. KILPATRICK, J.J. KATZ,
J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 3668.
- 60 - G. CHARLOT, B. TREMILLON,
Les réactions chimiques dans les solvants et sels fondus, Gauthier-
Villars, Paris, 1963, p.68 et 256.
- 61 - J.J. LAGOWSKI,
The Chemistry of non aqueous solvents, Acad. Press, New-York, 1967,
p. 100 à 146.
- 62 - J.C.D. BRAND, W.C. HORNING, M.B. THORNLEY,
J. chem. Soc., 1952, 1374.
- 63 - G.M. KRAMER, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 4819.
- 64 - D.M. BROUWER, J.M. OELDERIK,
Preprints Div. Pet. chem., 1968, 13, 184.
- 65 - G.A. OLAH, S.J. KUHN,
J. inorg. nuclear Chem., 1959, 10, 164.

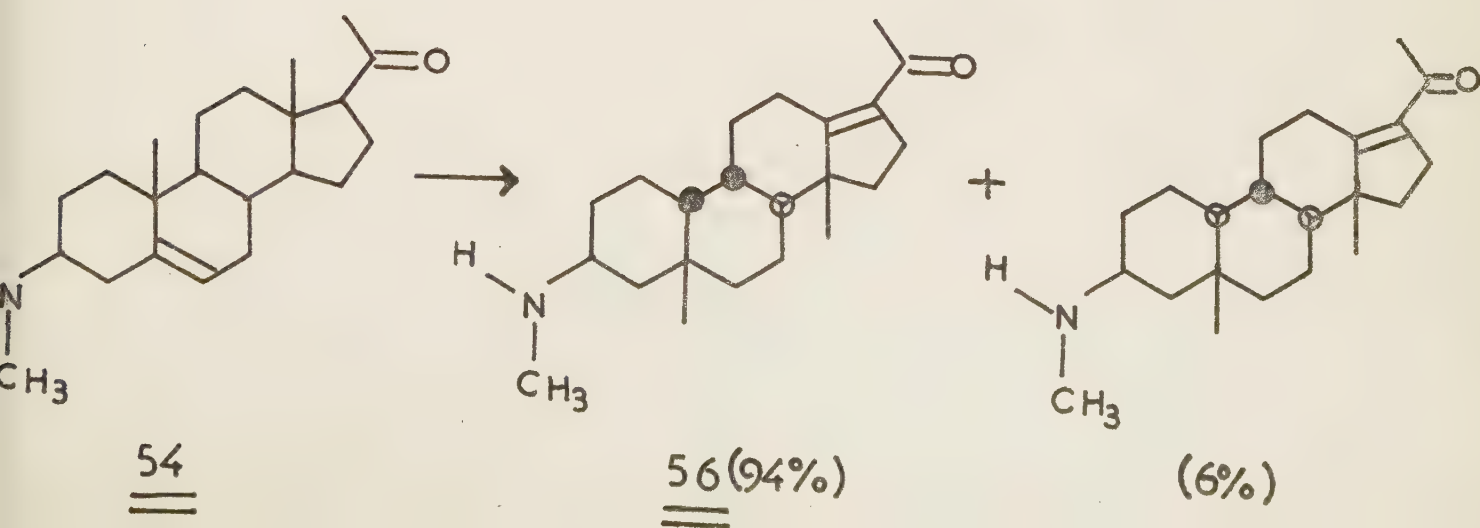
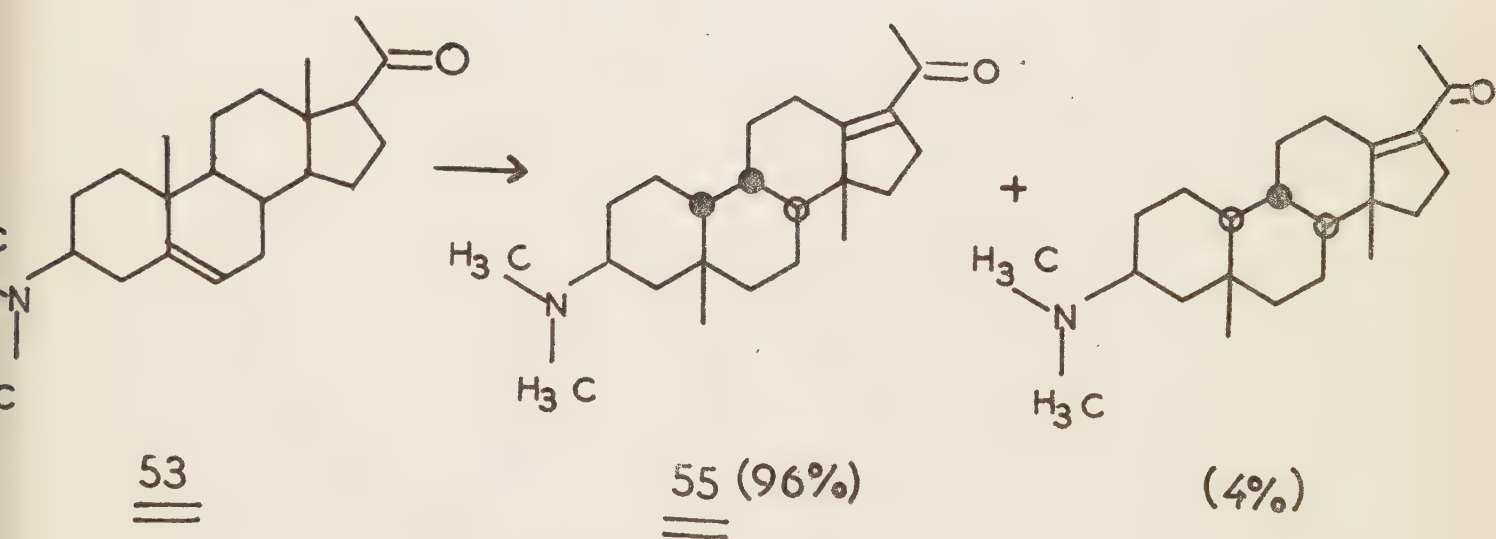
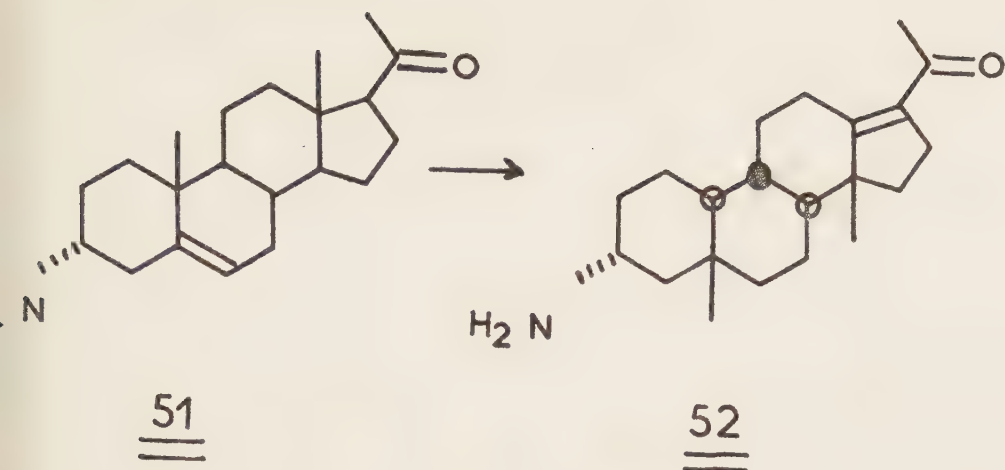
- 66 - G.A. OLAH, A.M. WHITE,
J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 5801.
- 70 - A.E. BRADFELD, A.R. PENFOLD, J.L. SIMONSEN,
J. chem. Soc., 1932, p.2744.
- 71 - a) R. ROBINSON,
The structural relations of natural products, Clarendon, Oxford,
1955, p.12.
b) R. ROBINSON, A.R. PENFOLD, J.L. SIMONSEN,
J. chem. Soc., 1939, p.87.
- 72 - a) L. RUZICKA,
Experienta, 1953, 9, 357.
b) L. RUZICKA,
Proc. Roy. Soc., 1959, p.341.
- 73 - a) G. MEHTA, G.L. CHETTY, U.R. NAYAK, SUKH DEV,
Tetrahedron, 1968, 24, 3775.
b) H. HIKINO, T. KOHAMA, T. TAKEMOTO,
Tetrahedron, 1969, 25, 1037.
- 74 - C.H. HEATHCOCK, T. ROSS KELLY,
Tetrahedron, 1968, 24, 3753.
- 75 - T.G. HALLSALL, D.B. THOMAS,
J. Chem. Soc., 1956, p.2431.
- 76 - T.A. SPENCER, H.S. NEEL, D.C. WARD, K.L. WILLIAMSON,
J. org. Chem., 1966, 31, 434.
- 77 - B. LACOUME, L.H. ZALKOW,
Tetrahedron Letters, 1967, 5881.
- 78 - G.R. PETIT, E.E. VAN TAMELEN,
Org. Reactions, 1962, 12, 356.
- 79 - L.M. JACKMAN,
Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic
Chemistry, Pergamon, Londres, 1959.
- 80 - A.D. CROSS, P.W. LANDIS,
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 3784.
A.D. CROSS,
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1736.
A.D. CROSS, P.W. LANDIS,
J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4005.
A.D. CROSS,
J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4011.

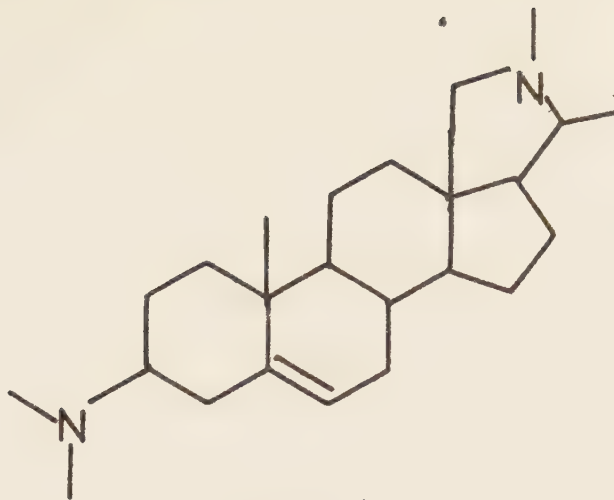
- 81 - M. RUDLER-CHAUVIN,
Thèse d'Etat, Nancy, 1969.
- 82 - D.R. DAVIES, R.D. LUTZ, D.J. ROBERTS,
J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 246.
P.D. KLIMSTRA, R.E. COUNSELL,
J. Med. Pharm. chem. 1968, 5, 1216.
- 83 - C.W. JEFFORD, D.T. HILL, L. GHOSEZ, S. TOPPET, K.C. RAMEY,
J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 1532.
- 84 - L.L. WILLIAMSON, J.C. FENSTERMAKER,
J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 342.
- 85 - A.B. FOSTER, L.D. HALL, R. HEMS, J.F. MANVILLE,
Chem. comm., 1968, p.158.
- 86 - J. JULLIEN, J.A. MARTIN, R. RAMANDIN,
Bull. Soc. chim., 1964, p.171.
- 87 - J.A. MARTIN,
Thèse, Orsay, 1967.
- 88 - J. JULLIEN, H. STAHL-LARIVIERE,
Bull. Soc. chim., 1966, p.420.
- 89 - R. JACQUESY, J. LEVISALLES,
Bull. Soc. chim., 1966, p.1884.
- 90 - R. JACQUESY,
Thèse, Nancy, 1966.
- 91 - S.L. FRIESS,
J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 2571.
- 92 - A. CHATTERJEE,
Tetrahedron Letters, 1965, p.959.
- 93 - T. HENSHALL,
J. Soc. Chem. Ind., 1943, 62, 127.
- 94 - F. BRUDERLIN, H. BRUDERLIN, H. FAVRE, R. LAPIERRE, Y. LEFEVRE,
Canad. J. Chem., 1960, 38, 2085.
- 95 - J. CHAMPAGNE, H. FAVRE, D. VOCELLE, I. ZBIKOWSKI,
Canad. J. Chem., 1964, 42, 212.
- 96 - M. CHARLES, G. DESCOTES, J.C. MARTIN, Y. QUEROU,
Bull. Soc. Chim., 1968, p.4159.

- 97 - K. ZIEGLER, A. SPATH, E.SCHAAF, W. SCHUMANN, E. WINKELMANN,
Ann. Chem., 1942, 551, 118.
- 98 - L.D. HALL, J.F. MANVILLE,
Chem. Comm., 1968, p.37.
- 99 - L.D. HALL, J.F. MANVILLE, N.S. BHACCA,
Canad. J. Chem., 1969, 47, 1.
- 100 - L.D. HALL, J.F. MANVILLE,
Canad. J. Chem., 1969, 47, 19.
- 101 - K.L. WILLIAMSON, Y.F. LI, F.H. HALL, S. SWAGER,
J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 5679.
- 102 - R.B. TURNER,
J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 878.
- 103 - T.F. GALLACHER, T.H. KIRTCHEVSKY,
J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 882.
- 104 - K. MISLOW, J. BRENNER,
J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 2318.
- 105 - J.A. BERSON, S. SUZUKI,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 4088.
- 106 - E.L. ELIEL,
Stereochemistry of carbon compounds, Mc Graw-Hill, N.Y., 1962,
p.280.
- 107 - H.L. GOERING, N.D. CLOSSON,
J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 3511.
H.L. GOERING, H.H. EPSY, W.D. CLOSSON,
J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 329.
- 108 - P.C. MUKHARJI, T.K. DAS GUPTA,
Tetrahedron, 1969, 25, 5272.
- 109 - H.C. HEATHCOCK, R.A. BADGER,
Chem. comm., 1968, p.1510.
- 110 - J.A. MARSHALL, G.L. BUNDY,
J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 4291.
- 111 - J.A. MARSHALL, J.H. BABLER,
Chem. comm., 1968, p.993.
- 112 - M. STACEY, J.C. TATLOW, A.G. SHARPE,
Advances in fluorine chemistry, Butterworths, Londres, 1965, p.84.

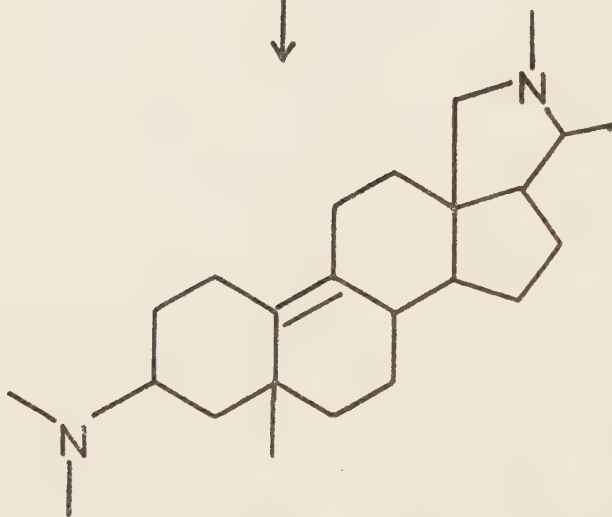
- 113 - A.D. WALSH,
Trans-Faraday Soc., 1949, 45, 170.
- 114 - N.C. DENO,
Progr. phys. org. chem., 1964, 2, 151.
- 115 - C.U. PITTMANN, G.A. OLAH,
J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 2998.
- 116 - A. BOWERS, P.G. HOLTON, E.DONOT, N.C. LOZA, R. URQUIZA,
J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 1050.
- 117 - The MERCK INDEX of chemicals and drugs, Merck, Rahway (N.J.), 1960,
p. 856.
- 118 - M.M. JANOT, Ph. DEVISSAGUET, M. PAIS, Q. KHUONG-HUU, F.X. JARREAU,
R. GOUTAREL,
Bull. Soc. chim., 1967, p.4323,
Tetrahedron Letters, 1966, p.1073.
- 119 - Ph. DEVISSAGUET,
Thèse, Paris, 1967.
- 120 - L.F. FIESER, M. FIESER,
Reagents for Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1968, p.986.
- 121 - G. SNATZKE, H.W. FEHLHABER,
Ann. chem., 1963, 663, 123.
- 122 - L. MAMLOK,
Bull. Soc. chim., 1967, p.3827.
- 123 - U. EPPENBERGER, W. VETTER, T. REICHSTEIN,
Helv. chim. Acta, 1966, 49, 1505.
- 124 - H.J. CAMPBELL, J.T. EDWARD,
Canad. J. Chem., 1960, 38, 2109.
- 125 - C. DJERASSI, E. BUNNENBERG,
Proc. chem. Soc., 1963, p.299.
- 126 - E.D.M. BROUWER, C.Mc.LEAN, E.L. MACKOR,
Discuss. Faradah. Soc., 1965, 39, 121.
- 127 - R. BUCOURT, D. HAINAUT,
Bull. Soc. chim., 1967, p.4565 et mémoires antérieures.
- 128 - D.H.R. BARTON,
Experientia, Suppl. II, 1955, p.121.
D.H.R. BARTON, F. Mc CAPRA, P.J. MAY, F. THUDIUM,
J. chem. Soc., 1960, p.1297.

- 129 - D.L. ROBINSON, D.W. THEOBALD,
Quart. Rev., 1967, 21, 314.
- 130 - C. ALTONA, H.J. GEISE, C. ROMERS,
Tetrahedron, 1968, 24, 13.
- 131 - M.M. JANOT, C. MONNERET, QUI KHUONG HUU, R. GOUTAREL,
C.R. Acad. Sci., 1967, 265, c, 1468.
- 132 - J.W. BLUNT, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK,
Tetrahedron, 1969, 25, 149.
- 133 - J.D. ROBERTS, M.C. CASERIO,
Chimie Organique Moderne, Ediscience, Paris, 1968, p.70.
- 134 - R. JOLY, J. WARNAUT, J. JOLY, A. GUILLEMETTE,
Chem. Abstr., 1963, 58 P:8001C.
- 135 - L. VELLUZ, G. NOMINE, J. MATHIEU, E. TORDMANOFF, D. BERTIN, J. TESSIER,
A. PIERDET,
C.R. Acad. Sci., 1960, 250, 1084.
- 136 - H.C. BROWN, J.H. BREWSTER, H. HECHTER,
J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 467.
- 137 - H.C. BROWN,
J. chem. Soc., 1956, p.1248.
- 138 - H.C. BROWN, K. ICHIKAWA,
Tetrahedron 1957, 13, 221.
- 139 - N.L. ALLINGER, J.A. HIRSCH, M.A. MILLER, T.J. TYMINSKI,
J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 337.
- 140 - D. PAOLI, J.G. GUARRIGUES, H. PATIN,
C.R. Acad. Sci., 1969, 298, c, 780.
- 141 - The MERCK INDEX of chemicals and drugs, Merck, Rahway (N.J.), 1960,
p. 458.
- 142 - A.W. CROSSLEY, N. RENOUF,
J. chem. Soc., 1907, p.63.
- 143 - C.A. VODOZ, H. SCHINZ,
Helv. chim. Acta, 1950, 33, 1040.

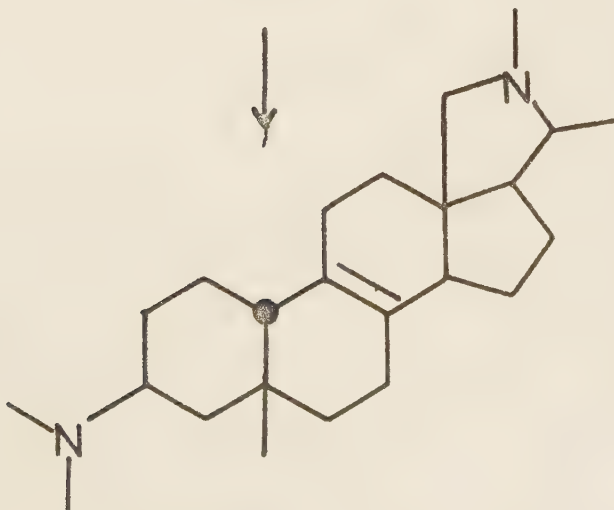




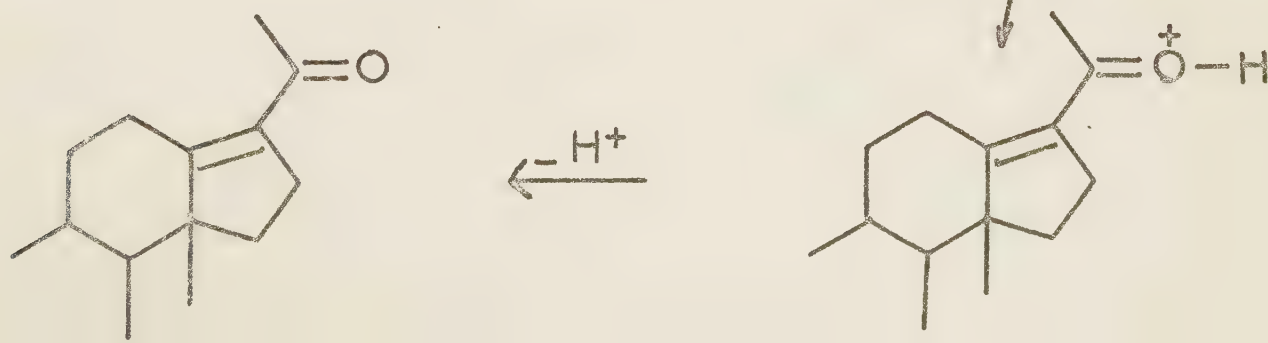
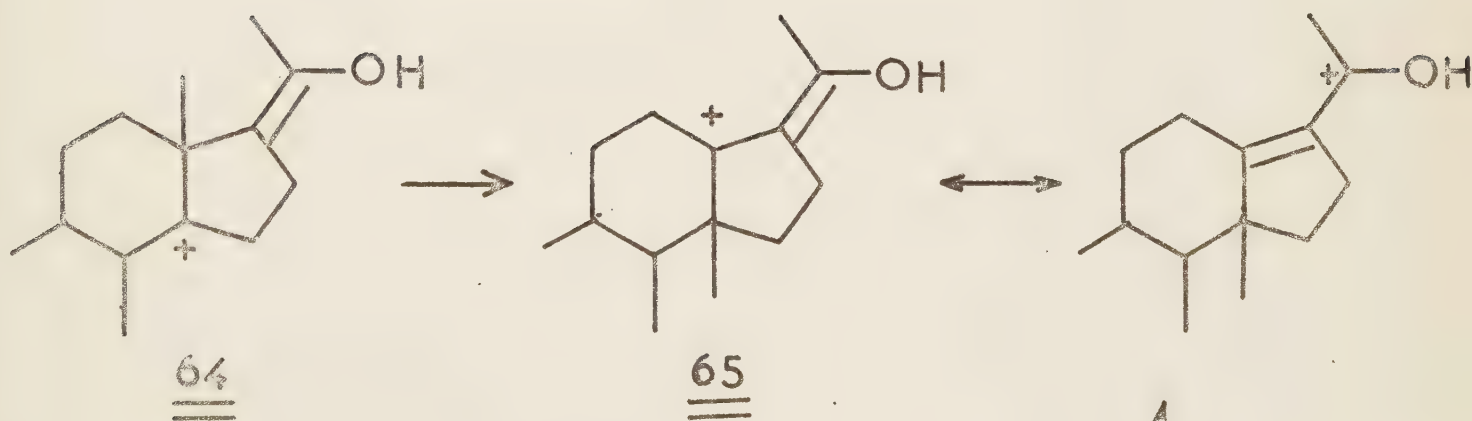
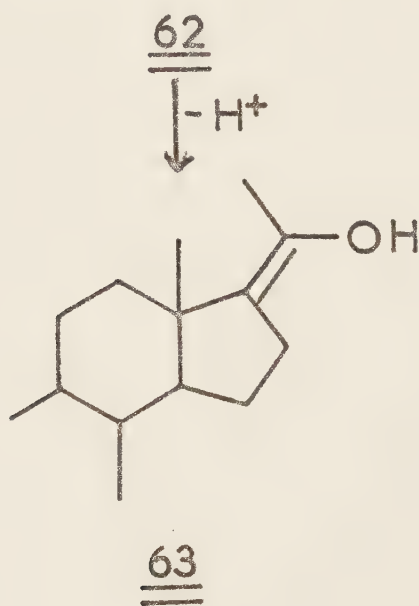
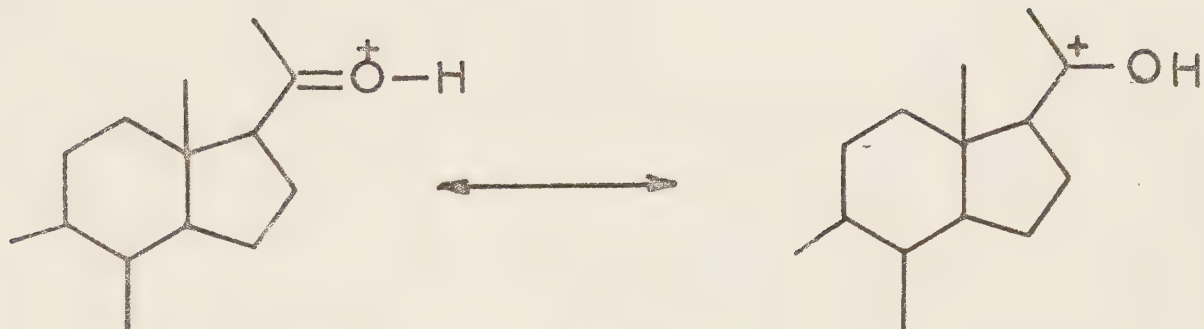
59

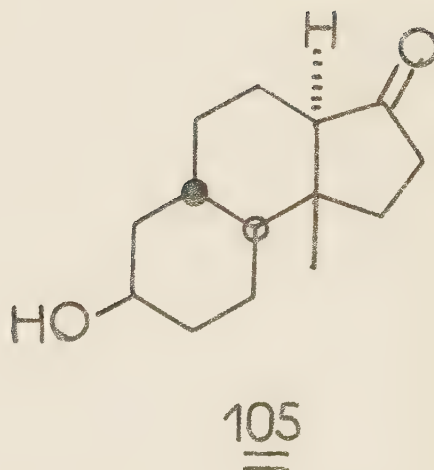
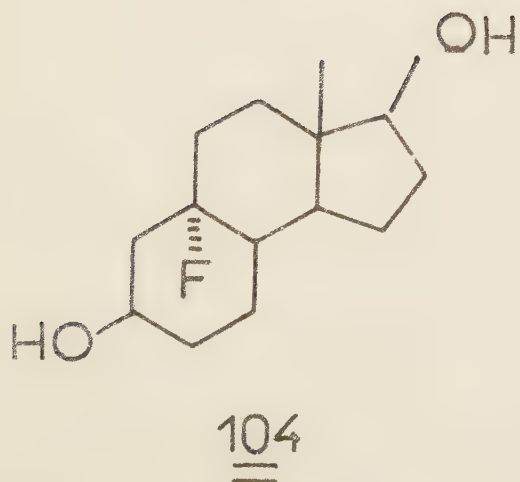
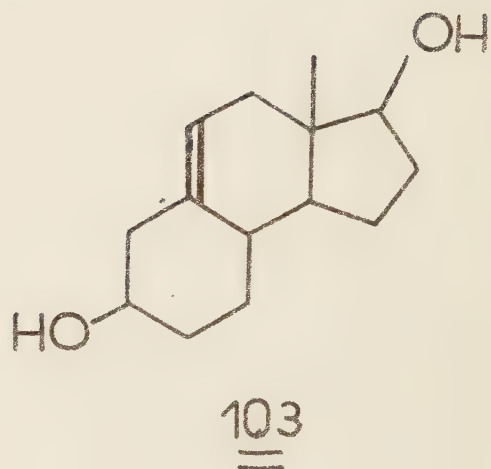
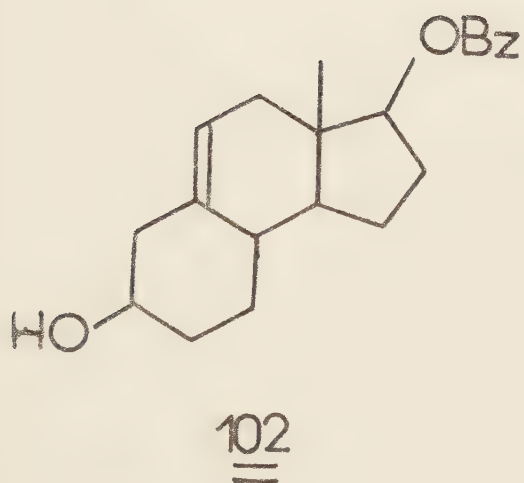
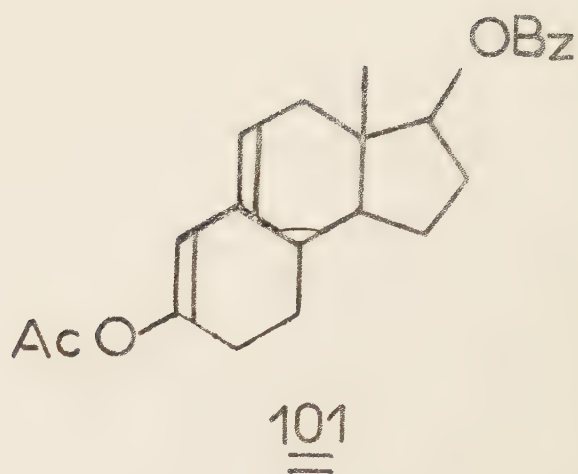
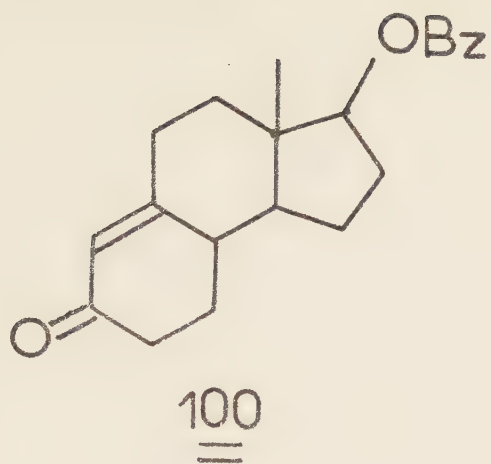


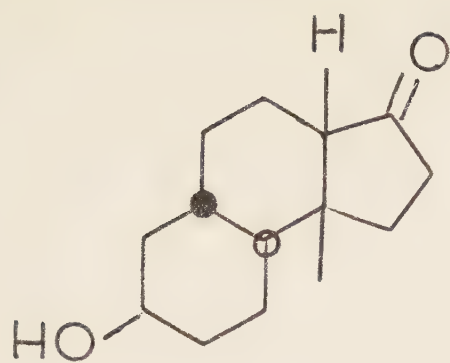
60



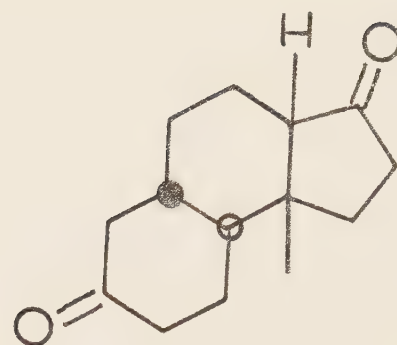
61



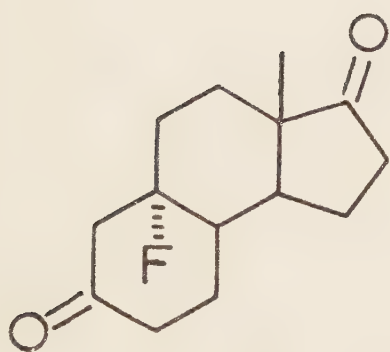




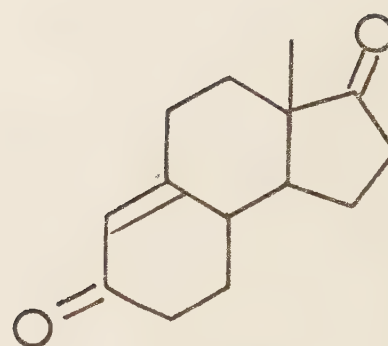
106



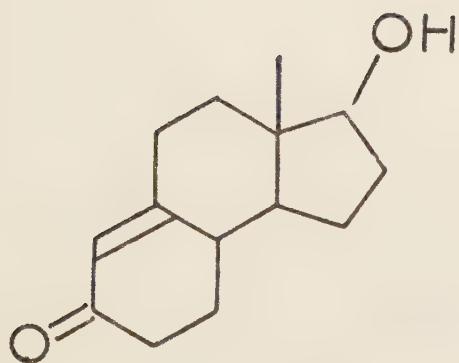
107



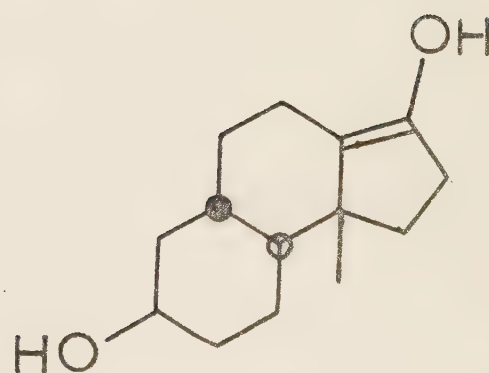
108



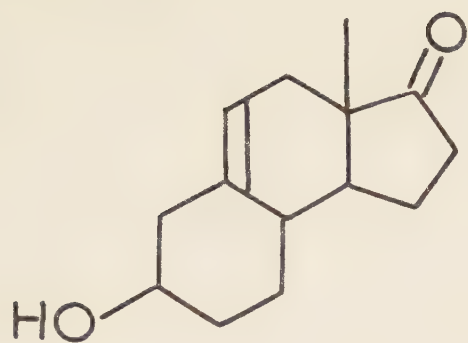
109



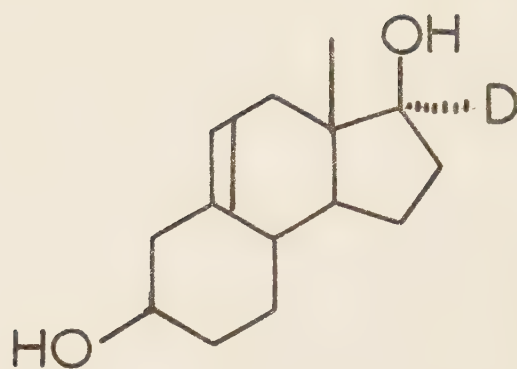
110



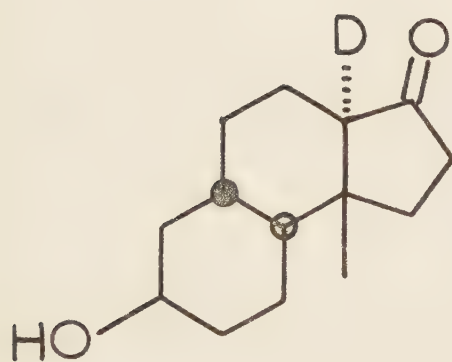
111



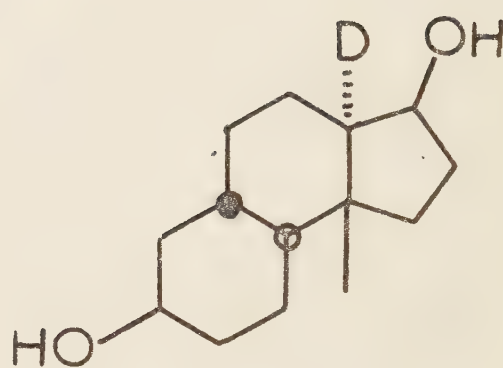
112



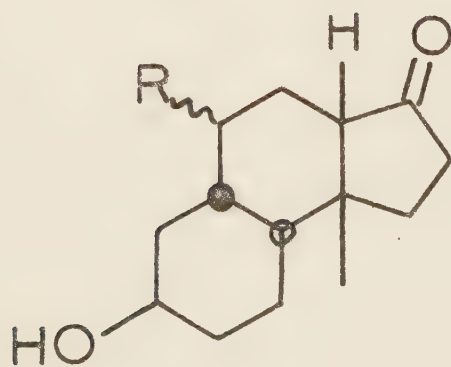
113



114

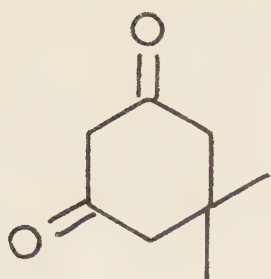


115

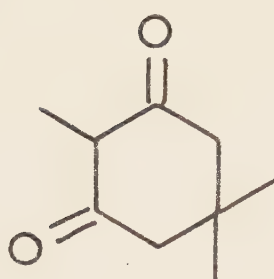


$R = H, D$

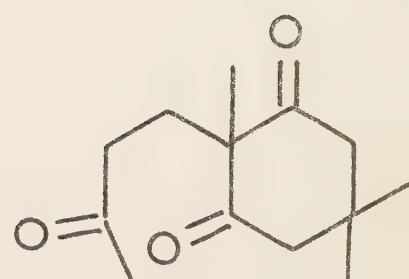
116



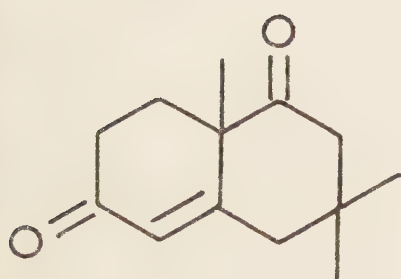
200



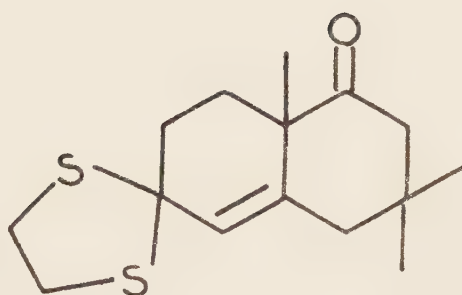
201



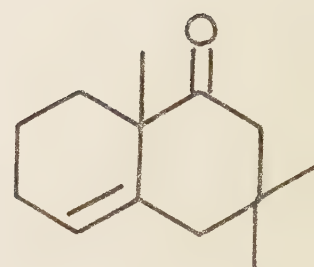
202



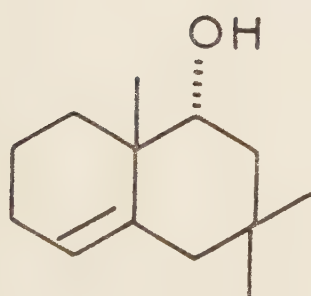
203



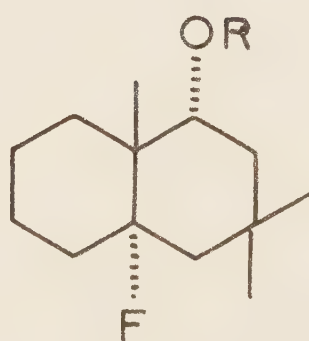
204



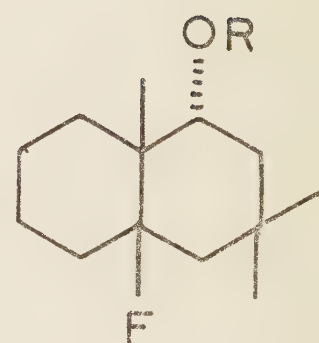
205



206

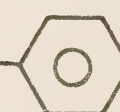


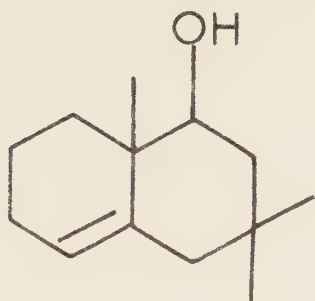
208



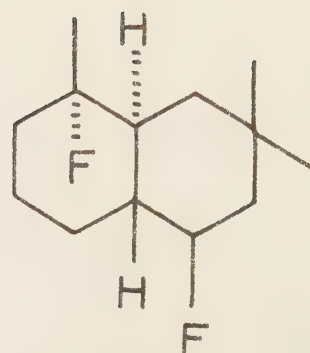
209

a R = H

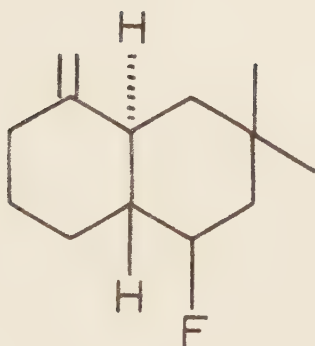
b R =  NO₂



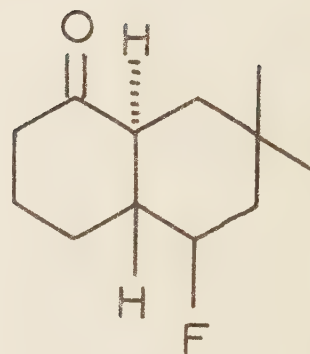
207



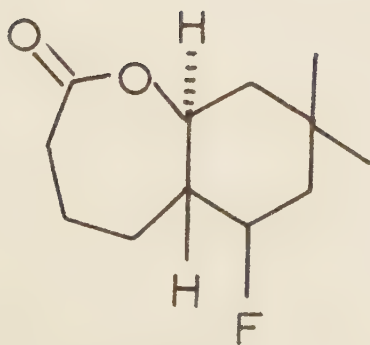
210



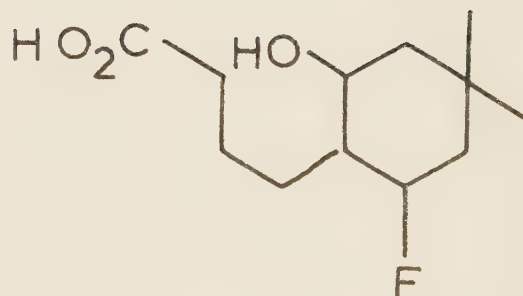
211



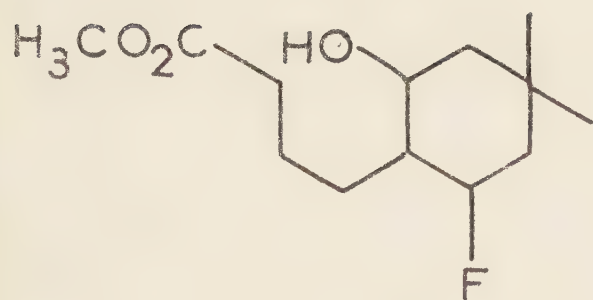
212



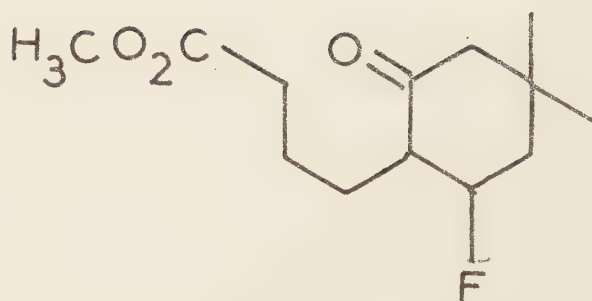
213



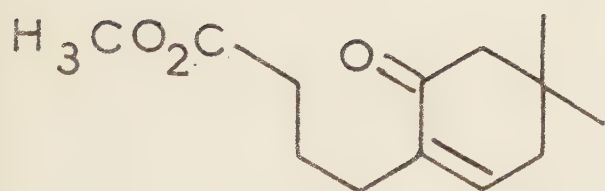
214



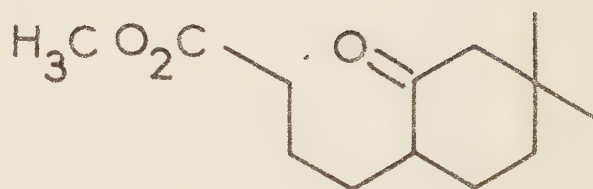
215



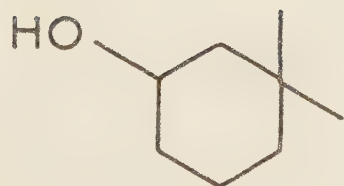
216



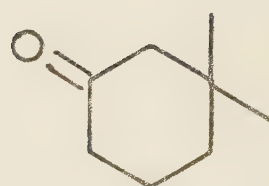
217



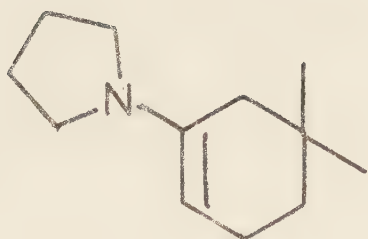
218



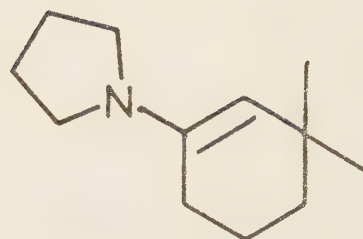
219



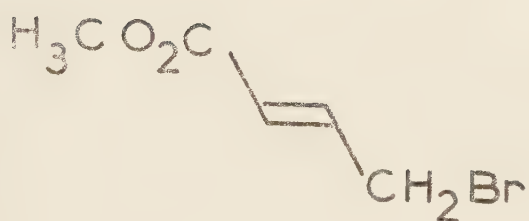
220



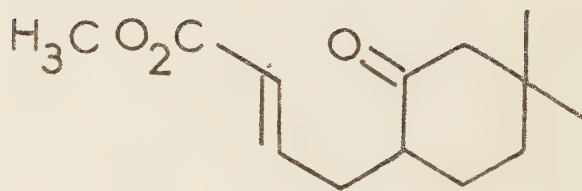
221



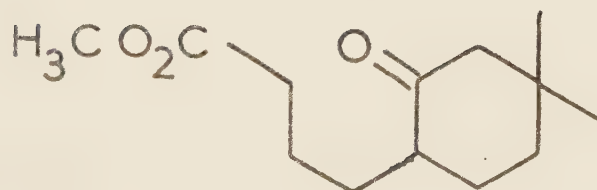
222



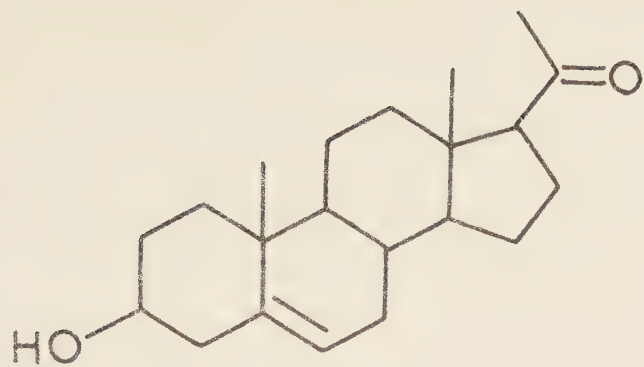
223



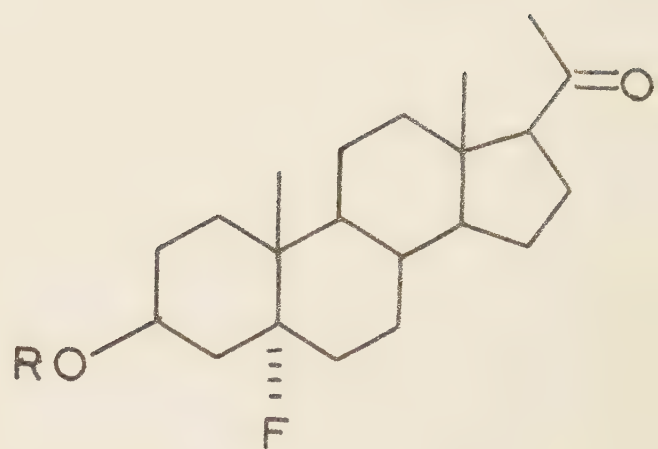
224



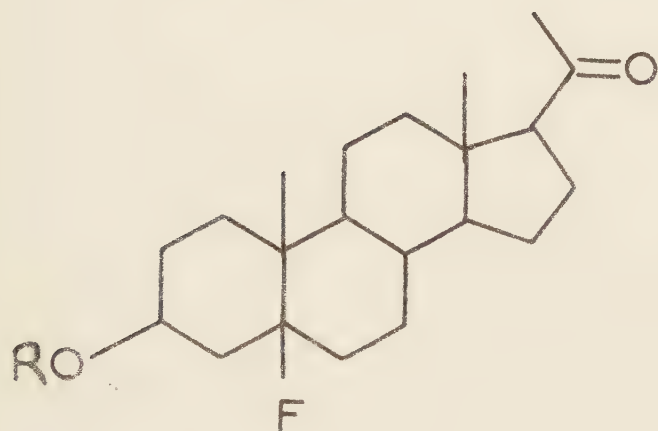
225



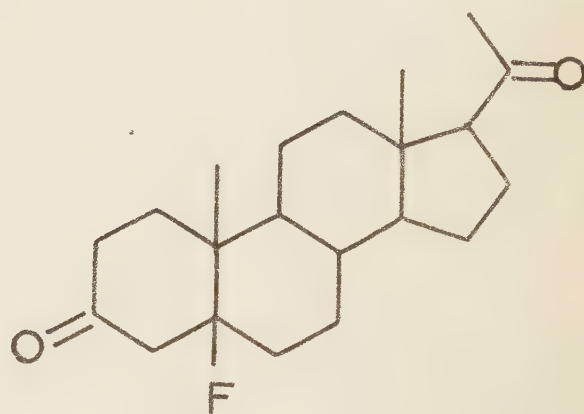
300



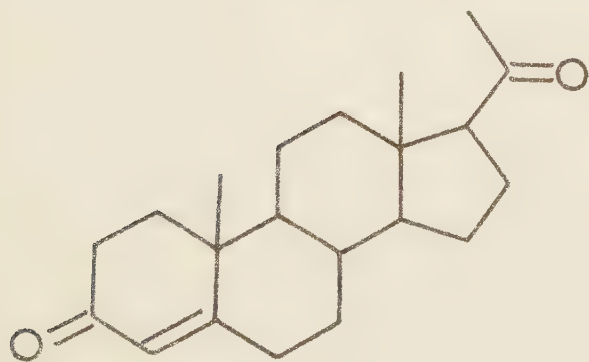
301 a R = H
b R = Ac



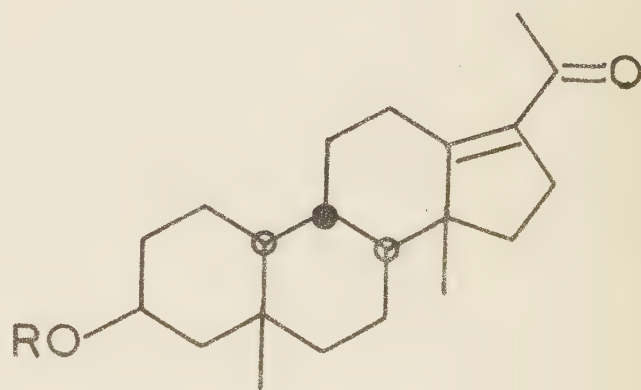
302 a R = H
b R = Ac



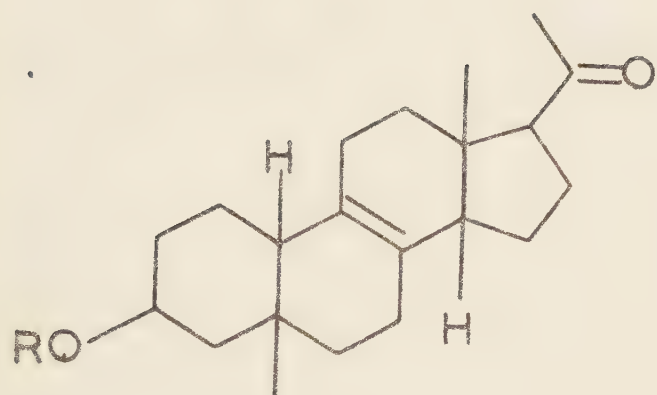
303



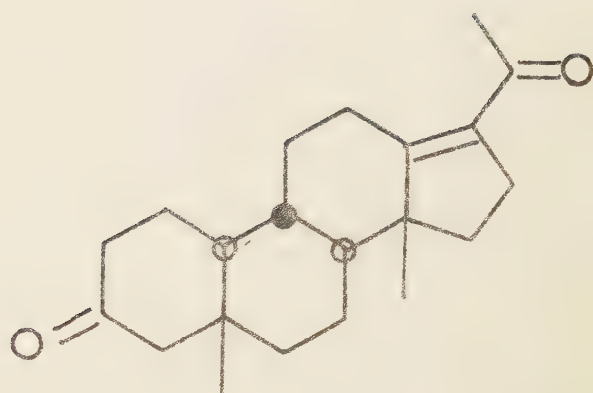
304



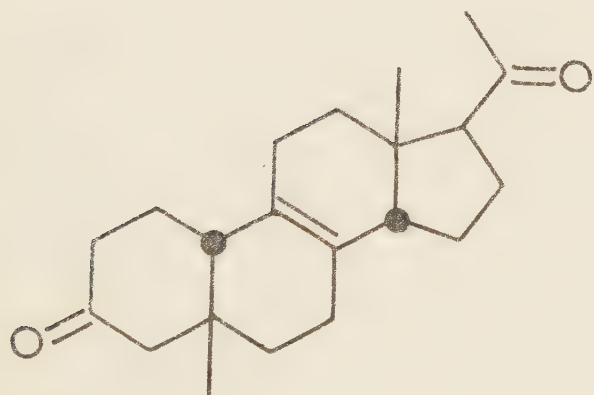
305 a R = H
b R = Ac



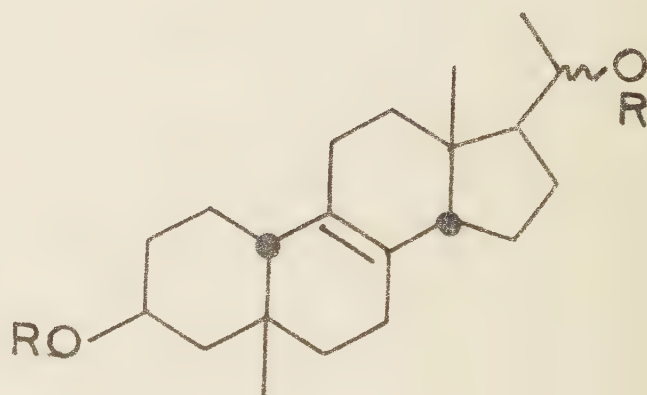
306 a R = H
 b R = Bz



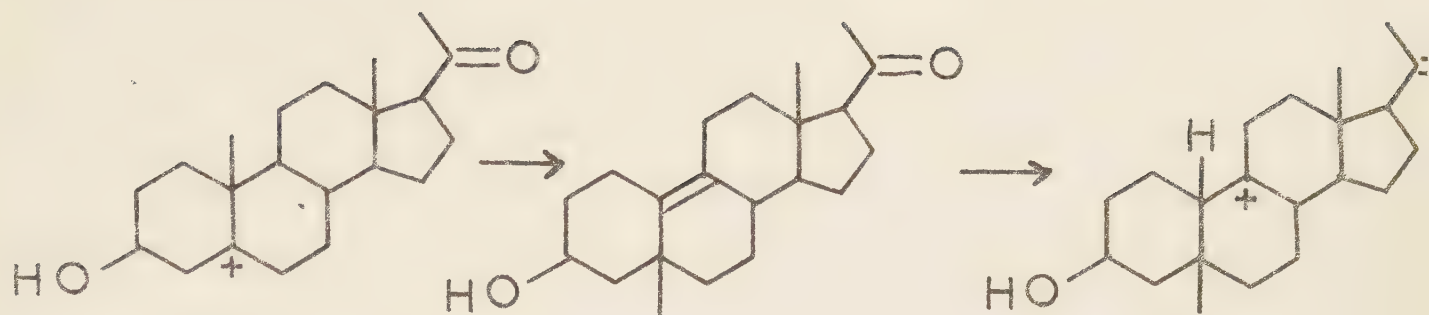
307



308

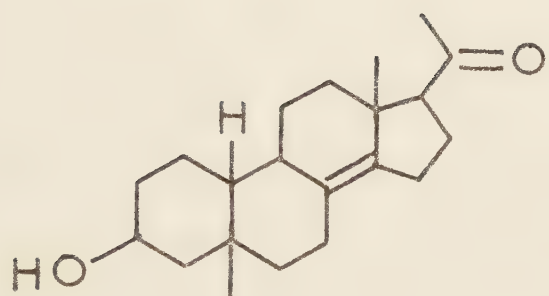


309 R = H
 R = Ac

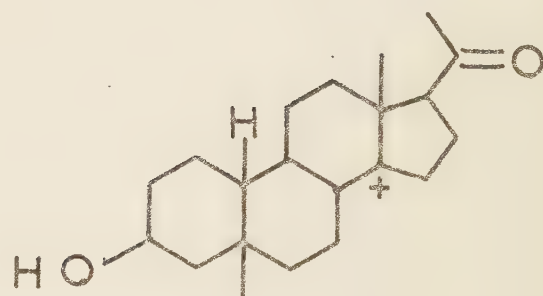


311

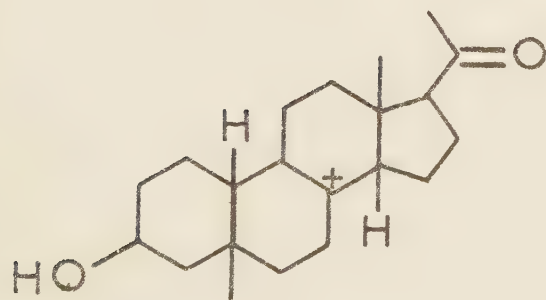
312



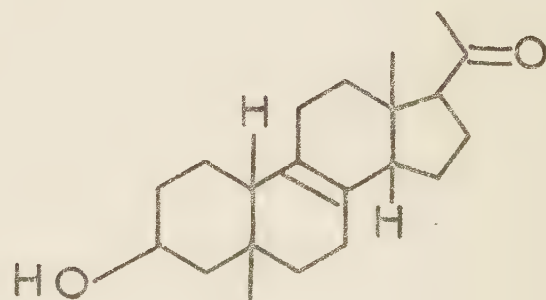
314



313



315



306d

Vu, approuvé
et permis d'imprimer
NANCY, le 14 mai 1970

le Doyen

J. AUBRY

